

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 9 月 20 日 (20.09.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/68607 A1

(51) 国際特許分類: C07D 213/75,  
409/12, 471/04, 405/12, 401/12, A61K 31/4436, 31/4409,  
31/55, 31/437, 31/4709, A61P 35/00, 35/04, 9/00, 9/08,  
9/12, 9/10, 11/06, 15/06, 15/10, 29/00, 37/06, 15/18,  
19/00, 19/10, 27/02, 27/06, 25/00, 31/00

上畑雅義 (UEHATA, Masayoshi) [JP/JP]. 片山浩志郎  
(KATAYAMA, Koshiro) [JP/JP]; 〒573-1153 大阪府枚  
方市招提大谷二丁目25番1号 ウェルファイド株式会  
社 創薬研究所内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/02132

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044  
大阪府大阪市中央区伏見町四丁目2番14号 藤村大和  
生命ビル Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2001 年 3 月 16 日 (16.03.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,  
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,  
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,  
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2000-074764 2000 年 3 月 16 日 (16.03.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ウェ  
ルファイド株式会社 (WELFIDE CORPORATION)  
[JP/JP]; 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町二丁  
目6番9号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

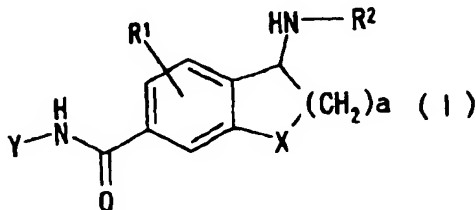
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高梨真一  
(TAKANASHI, Shinichi) [JP/JP]. 田中 寛 (TANAKA,  
Hiroshi) [JP/JP]; 〒358-0026 埼玉県入間市小谷田三丁  
目7番25号 ウェルファイド株式会社 創薬研究所内  
Saitama (JP). 内藤洋一郎 (NAITO, Yoichiro) [JP/JP];  
〒871-8550 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地  
ウェルファイド株式会社 開発研究所内 Fukuoka (JP).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AMIDE COMPOUNDS AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: アミド化合物およびその用途



Rho kinase participates.

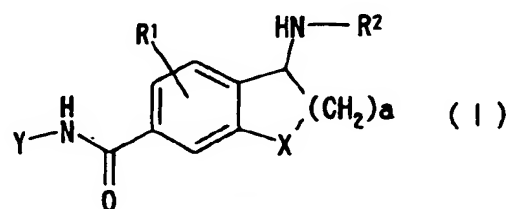
(57) Abstract: Amide compounds represented by the following gen-  
eral formula (I), isomers thereof or pharmaceutically acceptable salts  
of the same; wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen etc.; R<sup>2</sup> represents hydro-  
gen, etc.; X represents SO<sub>2</sub>, etc.; Y represents a group of the formula  
(II), etc.; and a is 2. These compounds exhibit a remarkable and selec-  
tive Rho kinase inhibitory effect without any troublesome toxicity and  
are excellent in oral absorbability, pharmacokinetics (drug absorption,  
distribution, metabolism, excretion, etc.) and physical properties (sta-  
bility, etc.) as the compounds per se. Owing to these characteristics,  
these compounds are useful as remedies for various diseases in which

[続葉有]



## (57) 要約:

本発明は、一般式



(式中、 $R^1$ は水素等を示し、 $R^2$ は水素等を示し、 $X$ は $SO_2$ 等を示し、 $Y$ は式(I I I)等を示し、 $a$ は2を示す。)

により表されるアミド化合物、その異性体またはそれらの医薬上許容される塩に関する。本発明の化合物は、顕著で選択的なR h oキナーゼ阻害作用を示し、問題となる毒性もなく、経口吸収や薬物動態(薬剤の吸収、分布、代謝、排泄等)も良好で、化合物的に物性(安定性等)も良好であり、R h oキナーゼが関与する種々の疾患に対する治療薬として有用である。

## 明細書

## アミド化合物およびその用途

## 技術分野

本発明は、Rhoキナーゼ阻害作用を有する新規なアミド化合物に関する。また、当該化合物の医薬、試薬および診断薬としての使用に関する。

## 背景技術

1981年のRasの発見以来、Rasに類似した低分子量GTP結合蛋白質（低分子量G蛋白質）が数多く見出され、その多くの生理機能が研究されている。これらの低分子量G蛋白質はサブユニット構造を有さない分子量2～3万の蛋白質で、これらはすべてGDPとGTPを特異的に結合し、また、結合したGTPを加水分解するGTPase活性を有している（Hall A.、Science、249、635-640、1990；Bourne, H. Rら、Nature、349、117-127、1991）。

現在、この低分子量G蛋白質をコードする遺伝子は酵母から哺乳動物に至るまで50種以上のメンバーが見出されており、スーパーファミリーを形成している。これらの低分子量G蛋白質はそのアミノ酸配列の類似性からRas、Rho、Rab、Arf、その他の5つのグループに大別することができる。

このうちRhoはその遺伝子がアメフラシ神経筋よりcDNAの形で単離され、Rasと約35%の相同性を示すポリペプチドをコードすることからRho（Ras homologue）と名づけられたものである（Madaule, P., Cell、41、31-40、1985）。

Rhoはボツリヌス毒素の一つであるC3酵素およびブドウ球菌毒素EDINにより特異的にADPリボシル化を受け不活性化される（Narumiya, S. およびMori, S., Cell. Signal. 5、9-19、1993；Sekine, A. ら、J. Biol. Chem. 264、8602-8605）。そこで、このC3酵素およびEDINを用いて、Rhoの細胞機能への関与が種々検討された。

例えば、ミオシン軽鎖 (MLC) キナーゼによるリン酸化がアクチン・ミオシン相互作用を可能とし平滑筋収縮を開始させると考えられているが、MLCを脱リン酸化する平滑筋ミオシンホスファターゼの構造が明らかにされ (Shimizu, H. ら、J. Biol. Chem. 269、30407-30411)、

5 ミオシンホスファターゼもMLCキナーゼと同様に細胞内情報伝達機構によりその活性が調節を受けており、これにRhoが関与していることが明らかになりつつある。さらに、平滑筋スキンドファイバー標本においてGTPの結合した活性型RhoがCa依存性収縮を増強することが示され (Hirata, K.、J. Biol. Chem. 67、8719-8722、1992)、平滑筋収縮にお

10 けるCa感受性の増大は、Rhoを介するミオシンホスファターゼ活性の抑制によることが示唆されている。

また、Swiss 3T3細胞および3Y1細胞においてRho依存的にチロシンリン酸化の亢進 (Kumagai, N. ら、J. Biol. Chem. 270、8466-8473、1993) や多種類のセリン/スレオニンキナーゼの

15 活性化 (Kumagai, N. ら、FEBS Lett. 366、11-16、1995) が認められた。このことから、Rhoを介する情報伝達経路において、Rhoの下流に複数の蛋白質リン酸化酵素の存在が示唆され、Rhoからのシグナルを伝達する蛋白質の一つとして、Rhoの活性化に伴い活性化されるセリン/スレオニンキナーゼ (Rhoキナーゼ)、例えば、ROCa (Leung, T. ら、J. Biol. Chem. 270、29051-29054、1995)

20 [別名 Rho-kinase、ROCK-II] やp160ROCK (Ishizaki, T. ら、EMBO J. 15、1885-1893、1996) [別名 ROC $\beta$ , ROCK-I] が報告されている。

さらに、このRhoキナーゼが直接ミオシンホスファターゼをリン酸化し、その

25 活性を抑制することが報告されている (Kimura, K. ら、Science、273、245-248、1996)。

そして、近年、ある種のアミド化合物がこのRhoキナーゼの選択的な阻害薬



であることが発見され (Uehata, M. ら、Nature、389、990-994、1996、WO98/06433号)、さらに、Rhoキナーゼ阻害剤としてある種のイソキノリンスルホンアミド誘導体 (WO98/06433号) およびイソキノリン誘導体 (Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 385(1)Suppl. R219 1998年 11) が見出されている。

また、最近Rhoキナーゼ阻害剤としてエタクリン酸、4-[2-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル) アクリロイル] 桂皮酸等のある種のビニルベンゼン誘導体や桂皮酸誘導体が報告されている (WO00/57914号、特開2000-44513号)。

特に、上記のRhoキナーゼ選択的阻害薬の一つである (+) -トランス-4-(1-アミノエチル) -1-(4-ヒリジルカルバモイル) シクロヘキサンを用いたRho-Rhoキナーゼを介したシグナル伝達の様々な生理機能の解明がなされている。

例えばRhoキナーゼの選択的な阻害薬がRhoやLPA (lysophosphatidic acid) 刺激によるストレスファイバーと細胞接着斑の形成を阻害することや、平滑筋におけるカルシウム感受性亢進に基づく収縮の抑制活性を有することが明らかとなった (Uehata, M. ら、Nature、389、990-994、1996)。

その他にもこの阻害薬が神経細胞由来の培養細胞、NIE-115細胞におけるLPAによる神経突起退縮の抑制作用 (Hirose, M. ら、J. Cell Biol. 141、1625-1636、1998)、1型Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>交換体の活性化の抑制作用 (Tominaga, T. ら、EMBO J. 17、4712-4722、1998) といった様々な細胞機能に関連していることが報告されている。

またラットの腹水肝癌 (AH細胞) の同種ラット単層中皮細胞層への浸潤モデルにおいてROCK/Rhoキナーゼの特異的阻害剤がAH細胞の浸潤を濃度依

存的に抑制することが報告され (Itoh, K.ら、Nature Med. 5、221-225、1999)、Rho-Rhoキナーゼを介する細胞の運動能の亢進が癌細胞の浸潤、転移に重要であるということが判明した。さらに癌細胞の悪性化にはRho-Rhoキナーゼを介する形質転換が重要であることも報告された (Sahai, E.ら、Curr. Biol. 9、136-145、1999)。

そして、Rho-Rhoキナーゼを介するシグナル伝達は、平滑筋収縮、細胞運動、細胞接着、細胞の形態変化、細胞増殖などの多彩な細胞現象に関与していると考えられており、Rho-Rhoキナーゼの機能を遮断する薬物は平滑筋収縮が関与している高血圧症、肺高血圧症、狭心症、脳血管攣縮、喘息、末梢循環障害、緑内障、勃起不全など、細胞運動が関与している癌の浸潤・転移、血管狭窄、動脈硬化、網膜症、免疫応答、線維症、虚血再灌流障害など、細胞接着が関与している癌の転移、炎症、自己免疫疾患、AIDS、虚血再灌流障害など、細胞の形態変化が関与している脳機能障害、骨粗鬆症（骨形成・吸収）など、細胞増殖が関与している癌、動脈硬化、虚血再灌流障害などの疾患に対する治療薬になり得る可能性がある。

したがって、Rhoキナーゼの特異的阻害剤は種々の疾患に対する治療薬となり得るものであり、さらに優れた新たな化合物の創製が望まれている。

すなわち、本発明の目的は、Rho-Rhoキナーゼの関与するこれらの疾患に対する治療薬になりうる、Rhoキナーゼ阻害活性を有する新規化合物を提供することにある。

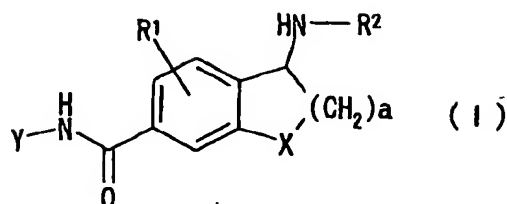
本発明者等は上記の状況を鑑み鋭意検討を行った結果、下記の一般式 (I) により表される新規なアミド化合物、その異性体またはその医薬上許容しうる塩が、強力なRhoキナーゼ阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。また、本発明化合物はRho-Rhoキナーゼの関与する種々の疾患に対する治療薬、Rhoキナーゼ阻害活性を有する試薬およびRhoキナーゼに起因する疾患の診断薬としても有用となりうることを見出し、本発明を完成するに至った。

た。

# 発明の開示

すなわち、本発明は以下の通りである。

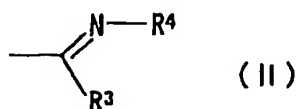
## (1) 一般式



5

〔式中、 $R^1$ は水素、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルカルバモイル、アルキルスルホン、ニトロ、置換基を有していてもよいアミノ、シアノまたはフェニルを示す。

10.  $R^2$ は水素、アルキル、シクロアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示すか、あるいは式 (II) により示される基を示す。



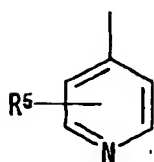
- 15 (式 (II) 中、 $R^3$ は、水素、アルキルまたは置換基を有してもよいアミノを示し、 $R^4$ は水素、アルキル、アラルキル、フェニル、ニトロまたはシアノを示す。

または、 $R^3$ と $R^4$ は結合してさらに環中に酸素原子、硫黄原子または置換基を有してもよい窒素原子を含有してもよい複素環を形成する基を示す。)

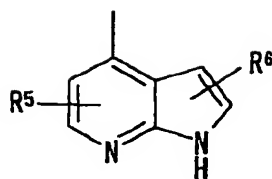
$a$ は1から4の整数を示す。

- 20  $X$ は $CH_2$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $SO_2$ または $NR^1$  (式中、 $R^1$ は水素、アルキル、アラルキル、ハロアルキル、アシルを示す。)を示す。

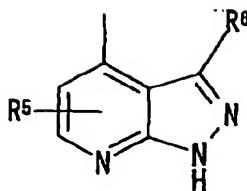
$Y$ は式 (III)、式 (IV)、式 (V)、式 (VI) により表される基を示す。



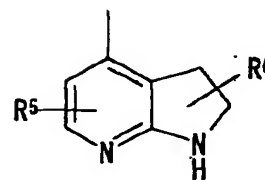
(III)



(IV)



(V)



(VI)

(式 (III)、(IV)、(V)、(VI) 中、 $R^5$ 、 $R^6$  は同一または異な  
て、水素、アルキル、シクロアルキル、フェニル、ハロゲン、ヒドロキシル、ア  
ルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、置換基を有していてもよいアミノまた  
5 はシアノを示す。) ]

により表されるアミド化合物、その異性体またはその医薬上許容しうる塩。

(2) 一般式 (I) 中、 $R^1$  が水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ア  
ルコキシ、ニトロ、置換基を有していてもよいアミノまたはシアノを示し、  
 $R^2$  が水素を示し、

10 a が 1 から 3 の整数を示し、

X が、 $CH_2$ 、S、O または  $SO_2$  を示し、

Y が式 (III)、式 (IV)、式 (V) により表される基を示し、

式 (III)、(IV)、(V) 中の  $R^5$ 、 $R^6$  は同一または異な  
て、水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、ニトロ、置換基を有していても  
15 よいアミノまたはシアノを示す上記 (1) 記載のアミド化合物、その異性体また  
はその医薬上許容しうる塩。

(3) (S)-4-アミノ-N-(4-ピリジル) チオクロマン-7-カルボ  
キサミド、

(S)-4-アミノ-N-(4-ピリジル) チオクロマン-7-カルボキサミド  
20 1, 1-ジオキサイド、

(S)-4-アミノ-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イ  
ル) チオクロマン-7-カルボキサミド、

(S)-4-アミノ-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イ

ル) チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド、  
(S)-4-アミノ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)  
チオクロマン-7-カルボキサミド、

- (S)-4-アミノ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)  
5 チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド

から選択される上記(2)記載のアミド化合物、その異性体またはその医薬上許  
容しうる塩。

(4) (S)-4-アミノ-6-メチル-N-(4-ビリジル)チオクロマン  
-7-カルボキサミド、

- 10 (S)-4-アミノ-6-メチル-N-(4-ビリジル)チオクロマン-7-カ  
ルボキサミド 1, 1-ジオキサイド、

(S)-4-アミノ-6-クロロ-N-(4-ビリジル)チオクロマン-7-カ  
ルボキサミド、

- (S)-4-アミノ-6-クロロ-N-(4-ビリジル)チオクロマン-7-カ  
15 ルボキサミド 1, 1-ジオキサイド、

(S)-4-アミノ-8-メチル-N-(4-ビリジル)チオクロマン-7-カ  
ルボキサミド、

(S)-4-アミノ-8-メチル-N-(4-ビリジル)チオクロマン-7-カ  
ルボキサミド 1, 1-ジオキサイド、

- 20 (S)-4-アミノ-6-メチル-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン  
-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド、

(S)-4-アミノ-6-クロロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン  
-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド

- 25 から選択される上記(2)記載のアミド化合物、その異性体またはその医薬上許  
容しうる塩。

(5) 上記(1)~(4)のいずれかに記載のアミド化合物、その異性体また  
はその医薬上許容しうる塩からなる医薬。

(6) 上記(1)～(4)のいずれかに記載のアミド化合物、その異性体またはその医薬上許容しうる塩と、医薬上許容しうる担体からなる医薬組成物。

(7) 医薬が抗癌薬、癌転移抑制薬、血管新生抑制薬、抗高血圧薬、抗肺高血圧薬、抗狭心症薬、脳血管攣縮抑制薬、抗喘息薬、末梢循環改善薬、早産防止薬、  
5 抗動脈硬化薬、血管狭窄抑制薬、抗炎症薬、鎮痛薬、免疫抑制薬、自己免疫異常抑制薬、抗AIDS薬、受精および受精卵の着床防止薬、骨形成促進薬、骨吸収阻害薬、網膜症治療薬、緑内障治療薬、神経軸索再生薬、脳機能改善薬、細胞の消化管感染防止薬、各種臓器の線維化抑制薬、勃起不全治療薬および虚血再灌流障害予防・治療薬から選択される少なくとも一種である上記(5)記載の医薬。

10 (8) 上記(1)～(4)のいずれかに記載のアミド化合物、その異性体またはその医薬上許容しうる塩からなるRhoキナーゼ阻害剤。

(9) 上記(1)～(4)のいずれかに記載のアミド化合物、その異性体またはその医薬上許容しうる塩からなるRhoキナーゼが関与する疾患の治療薬。

15 (10) 上記(1)～(4)のいずれかに記載のアミド化合物、その異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる試薬。

(11) 上記(1)～(4)のいずれかに記載のアミド化合物、その異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる診断薬。

#### 図面の簡単な説明

図1は、C末端にHis-Tag配列を付加したヒトROCK-1 キナーゼ  
20 ドメイン部分(1～477アミノ酸)発現ベクターの一部のDNA配列および該ヒトROCK-1 キナーゼドメイン部分のC末端部分のアミノ酸配列を示す。

#### 発明の詳細な説明

本発明の上記一般式(I)における各置換基の定義は次の通りである。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>におけるアルキルとは炭素数1～10個の直鎖  
25 状または分枝鎖状のアルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられ、炭素数1～4個のアルキ

ルが好ましい。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ におけるシクロアルキルとは、炭素数3～6個のシクロアルキルであって、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

- 5  $R^1$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ におけるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。

$R^1$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ におけるアルコキシとは、炭素数1～4個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシであって、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどが挙げられる。

- 10  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ における置換基を有していてもよいアミノとは、置換基として炭素数1～4個のアルキル、炭素数1～4個のアシルおよびベンゾイルからなる群より選ばれる置換基により置換されていてもよく、具体的にはアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノなどが挙げられる。

- 15  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ におけるアラルキルとは、アルキル部として炭素数1～4個のアルキルを有するものであって、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチルなどを示す。

- 20  $R^1$ におけるヒドロキシアルキルとは、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルに1～3個のヒドロキシが置換したものであり、例えばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチルなどが挙げられる。

$R^1$ におけるハロアルキルとは $R^1$ において示したアルキルに1～5個のハロゲンが置換したものを示し、例えばフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピルなどを示す。

- 25  $R^1$ におけるアシルとは炭素数2～6個のアルカノイル（アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ヒパロイルなど）、ベンゾイル、またはアルカノイル部が炭素数2～4個のフェニルアルカノイル（フェニルアセチル、フェニルプ

ロビオニル、フェニルブチリルなど)を示す。

$R^1$ におけるアルコキシカルボニルとは、アルコキシ部に炭素数1～6個の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシを有するものであって、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第2級ブトキシカルボニル、第3級  
5 ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルなどを示す。

$R^1$ におけるアルキルカルバモイルとは、炭素数1～4個のアルキルでモノまたはジ置換されたカルバモイルであって、メチルカルバモイル、ジメチルカルバ  
10 モイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジブチルカルバモイルなどを示す。

$R^1$ におけるアルキルスルホンとは、アルキル部に炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルを有するアルキルスルホンであって、メチルスルホン、  
15 エチルスルホン、プロピルスルホン、イソプロピルスルホン、ブチルスルホン、イソブチルスルホン、第2級ブチルスルホン、第3級ブチルスルホン、ペンチルスルホン、ヘキシルスルホンなどを示す。

$R^5$ 、 $R^6$ におけるアルコキシアルキルとは、アルコキシ部に $R^1$ において示した炭素数1～4個の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシを有し、アルキル部に  
20 炭素数1～4個のアルキルを有するものであって、メトキシメチル、2-メトキシエチル、1-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、4-メトキシブチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチルなどが挙げられる。

$R^3$ と $R^4$ が結合して環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基とは、イミダゾール  
25 -2-イル、チアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル、イミダゾリン-2-イル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリジン-2-イル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル、1, 3-オキサゾリン-2-イル、1,



3-チアゾリン-2-イル、あるいはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、フェニル、アラルキルなどの置換基を有していてもよいベンゾイミダゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イルまたはベンゾオキサゾール-2-イルなどが挙げられる。ここで、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アラルキルとはR<sup>1</sup>において示したものと同義である。また、上記の置換基を有していてもよい窒素原子における置換基としては、アルキル、アラルキル、ハロアルキルなどが挙げられる。ここで、アルキル、アラルキル、ハロアルキルとはR<sup>1</sup>において示したものと同義である。

XがNR<sup>1</sup>である場合のR<sup>1</sup>におけるアルキル、アラルキル、ハロアルキル、アシルとはR<sup>1</sup>において示したものと同義である。

本発明の一般式(I)の好ましい化合物として具体的に以下の化合物が例示される。

- (RS)-4-アミノ-N-(4-ビリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド
- 15 (RS)-4-アミノ-N-(4-ビリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド
- (RS)-4-アミノ-N-(4-ビリジル)クロマン-7-カルボキサミド
- (RS)-5-アミノ-N-(4-ビリジル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド
- 20 (RS)-5-アミノ-3-メチル-N-(4-ビリジル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド
- (RS)-3-アミノ-N-(4-ビリジル)-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]チオフエン-6-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド
- (RS)-3-アミノ-5-メチル-N-(4-ビリジル)-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]チオフエン-6-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド
- 25 (RS)-3-アミノ-N-(4-ビリジル)-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]チオフエン-6-カルボキサミド

- (RS) - 3 - アミノ - 5 - メチル - N - (4 - ビリジル) - 2, 3 - ジヒドロ  
ベンゾ [b] チオフェン - 6 - カルボキサミド
- (RS) - 3 - アミノ - N - (4 - ビリジル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b]  
フラン - 6 - カルボキサミド
- 5 (RS) - 1 - アミノ - N - (4 - ビリジル) インダン - 5 - カルボキサミド  
(RS) - 5 - アミノ - N - (4 - ビリジル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ  
- 1 - ベンゾチエピン - 8 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド  
(RS) - 5 - アミノ - N - (4 - ビリジル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ  
- 1 - ベンゾチエピン - 8 - カルボキサミド
- 10 (RS) - 5 - アミノ - N - (4 - ビリジル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ  
- 1 - ベンゾオキセピン - 8 - カルボキサミド  
(RS) - 5 - アミノ - N - (4 - ビリジル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ  
ベンゾシクロヘプテン - 2 - カルボキサミド  
(RS) - 4 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イ  
15 ル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド  
(RS) - 4 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イ  
ル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド  
(RS) - 4 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イ  
ル) クロマン - 7 - カルボキサミド
- 20 (RS) - 5 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イ  
ル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド  
(RS) - 5 - アミノ - 3 - メチル - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジ  
ン - 4 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミ  
ド
- 25 (RS) - 3 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イ  
ル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 6 - カルボキサミド 1, 1  
- ジオキサイド

(RS) - 3 - アミノ - 5 - メチル - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 6 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

5 (RS) - 3 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 6 - カルボキサミド

(RS) - 3 - アミノ - 5 - メチル - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 6 - カルボキサミド

10 (RS) - 3 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] フラン - 6 - カルボキサミド

(RS) - 1 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) インダン - 5 - カルボキサミド

15 (RS) - 5 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチエピン - 8 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

(RS) - 5 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチエピン - 8 - カルボキサミド

20 (RS) - 5 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾオキセピン - 8 - カルボキサミド

(RS) - 5 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロベンゾシクロヘプテン - 2 - カルボキサミド

25 (RS) - 4 - アミノ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

(RS) - 4 - アミノ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イル)

ル) チオクロマン-7-カルボキサミド

(RS) -4-アミノ-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) クロマン-7-カルボキサミド

5 (RS) -5-アミノ-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド

(RS) -5-アミノ-3-メチル-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド

10 (RS) -3-アミノ-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) -2, 3-ジヒドロベンゾ [b] チオフエン-6-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド

(RS) -3-アミノ-5-メチル-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) -2, 3-ジヒドロベンゾ [b] チオフエン-6-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド

15 (RS) -3-アミノ-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) -2, 3-ジヒドロベンゾ [b] チオフエン-6-カルボキサミド

(RS) -3-アミノ-5-メチル-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) -2, 3-ジヒドロベンゾ [b] チオフエン-6-カルボキサミド

20 (RS) -3-アミノ-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) -2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-6-カルボキサミド

(RS) -1-アミノ-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) インダン-5-カルボキサミド

25 (RS) -5-アミノ-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド

(RS) -5-アミノ-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル)

ル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチエピン - 8 - カルボキサミド

(RS) - 5 - アミノ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン - 4 - イル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾオキセピン - 8 - カルボキサミド

(RS) - 5 - アミノ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン - 4 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロベンゾシクロヘプテン - 2 - カルボキサミド

(RS) - 4 - アミノ - 8 - メチル - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド

(RS) - 4 - アミノ - 8 - メチル - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

(RS) - 4 - アミノ - 8 - メチル - N - (1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

(RS) - 4 - アミノ - 6 - メチル - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド

(RS) - 4 - アミノ - 6 - メチル - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

(RS) - 4 - アミノ - 6 - メチル - N - (1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド

(RS) - 4 - アミノ - 6 - メチル - N - (1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

(RS) - 4 - アミノ - 6 - メチル - N - (1H - ピロロ [2, 3-b] ピリジン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

(RS) - 4 - アミノ - 6 - クロロ - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド

(RS) - 4 - アミノ - 6 - クロロ - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 -

- カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド
- (RS) - 4-アミノ-6-クロロ-N- (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) チオクロマン-7-カルボキサミド
- (RS) - 4-アミノ-6-クロロ-N- (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド
- 5 (RS) - 4-アミノ-6-クロロ-N- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド
- (RS) - 4-アミノ-6-メトキシ-N- (4-ビリジル) チオクロマン-7-カルボキサミド
- 10 (RS) - 4-アミノ-6-メトキシ-N- (4-ビリジル) チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド
- (R) - 4-アミノ-N- (4-ビリジル) チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド
- (R) - 4-アミノ-N- (4-ビリジル) チオクロマン-7-カルボキサミド
- 15 (R) - 4-アミノ-N- (4-ビリジル) クロマン-7-カルボキサミド
- (R) - 5-アミノ-N- (4-ビリジル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド
- (R) - 5-アミノ-3-メチル-N- (4-ビリジル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド
- 20 (R) - 3-アミノ-N- (4-ビリジル) - 2, 3-ジヒドロベンゾ [b] チオフェン-6-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド
- (R) - 3-アミノ-5-メチル-N- (4-ビリジル) - 2, 3-ジヒドロベンゾ [b] チオフェン-6-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド
- (R) - 3-アミノ-N- (4-ビリジル) - 2, 3-ジヒドロベンゾ [b] チオフェン-6-カルボキサミド
- 25 (R) - 3-アミノ-5-メチル-N- (4-ビリジル) - 2, 3-ジヒドロベンゾ [b] チオフェン-6-カルボキサミド

- (R) - 3 - アミノ - N - (4 - ビリジル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] フ  
ラン - 6 - カルボキサミド
- (R) - 1 - アミノ - N - (4 - ビリジル) インダン - 5 - カルボキサミド
- (R) - 5 - アミノ - N - (4 - ビリジル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ -  
5 1 - ベンゾチエピン - 8 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド
- (R) - 5 - アミノ - N - (4 - ビリジル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ -  
1 - ベンゾチエピン - 8 - カルボキサミド
- (R) - 5 - アミノ - N - (4 - ビリジル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ -  
1 - ベンゾオキセピン - 8 - カルボキサミド
- 10 (R) - 5 - アミノ - N - (4 - ビリジル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロベ  
ンゾシクロヘプテン - 2 - カルボキサミド
- (R) - 4 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ビリジン - 4 - イル)  
チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド
- (R) - 4 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ビリジン - 4 - イル)  
15 チオクロマン - 7 - カルボキサミド
- (R) - 4 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ビリジン - 4 - イル)  
クロマン - 7 - カルボキサミド
- (R) - 5 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ビリジン - 4 - イル)  
- 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド
- 20 (R) - 5 - アミノ - 3 - メチル - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ビリジン  
- 4 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド
- (R) - 3 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ビリジン - 4 - イル)  
- 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフエン - 6 - カルボキサミド 1, 1 - ジ  
ジオキサイド
- 25 (R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ビリジン  
- 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフエン - 6 - カルボキサミド  
1, 1 - ジオキサイド

- (R) - 3 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 6 - カルボキサミド
- (R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 6 - カルボキサミド
- 5 (R) - 3 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] フラン - 6 - カルボキサミド
- (R) - 1 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) インダン - 5 - カルボキサミド
- (R) - 5 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチエピン - 8 - カルボキサミド
- 10 1, 1 - ジオキサイド
- (R) - 5 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチエピン - 8 - カルボキサミド
- (R) - 5 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾオキセピン - 8 - カルボキサミド
- 15 (R) - 5 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロベンゾシクロヘプテン - 2 - カルボキサミド
- (R) - 4 - アミノ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド
- 20 (R) - 4 - アミノ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド
- (R) - 4 - アミノ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イル) クロマン - 7 - カルボキサミド
- (R) - 5 - アミノ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド
- 25 (R) - 5 - アミノ - 3 - メチル - N - (1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド



ド

(R) - 3 - アミノ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン - 4 - イ  
ル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 6 - カルボキサミド 1, 1  
- ジオキサイド

- 5 (R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - N - (1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン - 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 6 - カルボキサミ  
ド 1, 1 - ジオキサイド

(R) - 3 - アミノ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン - 4 - イ  
ル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 6 - カルボキサミド

- 10 (R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - N - (1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン - 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 6 - カルボキサミ  
ド

(R) - 3 - アミノ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン - 4 - イ  
ル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] フラン - 6 - カルボキサミド

- 15 (R) - 1 - アミノ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン - 4 - イ  
ル) インダノ - 5 - カルボキサミド

(R) - 5 - アミノ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン - 4 - イ  
ル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチエピン - 8 - カルボキサミ  
ド 1, 1 - ジオキサイド

- 20 (R) - 5 - アミノ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン - 4 - イ  
ル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチエピン - 8 - カルボキサミ  
ド

(R) - 5 - アミノ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン - 4 - イ  
ル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾオキセピン - 8 - カルボキサ  
ミド

- 25 (R) - 5 - アミノ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン - 4 - イ  
ル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロベンゾシクロヘプテン - 2 - カルボキサミ

ド

(R) - 4 - アミノ - 8 - メチル - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カ  
ルボキサミド

5 (R) - 4 - アミノ - 8 - メチル - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カ  
ルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

(R) - 4 - アミノ - 8 - メチル - N - (1H - ビラゾロ [3, 4 - b] ビリジ  
ン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

(R) - 4 - アミノ - 6 - メチル - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カ  
ルボキサミド

10 (R) - 4 - アミノ - 6 - メチル - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カ  
ルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

(R) - 4 - アミノ - 6 - メチル - N - (1H - ビラゾロ [3, 4 - b] ビリジ  
ン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド

15 (R) - 4 - アミノ - 6 - メチル - N - (1H - ビラゾロ [3, 4 - b] ビリジ  
ン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

(R) - 4 - アミノ - 6 - メチル - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ビリジン  
- 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

(R) - 4 - アミノ - 6 - クロロ - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カ  
ルボキサミド

20 (R) - 4 - アミノ - 6 - クロロ - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カ  
ルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

(R) - 4 - アミノ - 6 - クロロ - N - (1H - ビラゾロ [3, 4 - b] ビリジ  
ン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド

25 (R) - 4 - アミノ - 6 - クロロ - N - (1H - ビラゾロ [3, 4 - b] ビリジ  
ン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

(R) - 4 - アミノ - 6 - クロロ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ビリジン  
- 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

- (R) - 4 - アミノ - 6 - メトキシ - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド
- (R) - 4 - アミノ - 6 - メトキシ - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド
- 5 (S) - 4 - アミノ - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド
- (S) - 4 - アミノ - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド
- (S) - 4 - アミノ - N - (4 - ビリジル) クロマン - 7 - カルボキサミド
- (S) - 5 - アミノ - N - (4 - ビリジル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナ
- 10 フタレン - 2 - カルボキサミド
- (S) - 5 - アミノ - 3 - メチル - N - (4 - ビリジル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド
- (S) - 3 - アミノ - N - (4 - ビリジル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 6 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド
- 15 (S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - N - (4 - ビリジル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 6 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド
- (S) - 3 - アミノ - N - (4 - ビリジル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 6 - カルボキサミド
- (S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - N - (4 - ビリジル) - 2, 3 - ジヒドロベン
- 20 ゾ [b] チオフェン - 6 - カルボキサミド
- (S) - 3 - アミノ - N - (4 - ビリジル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] フラン - 6 - カルボキサミド
- (S) - 1 - アミノ - N - (4 - ビリジル) インダン - 5 - カルボキサミド
- (S) - 5 - アミノ - N - (4 - ビリジル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ
- 25 1 - ベンゾチエピン - 8 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド
- (S) - 5 - アミノ - N - (4 - ビリジル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ
- 1 - ベンゾチエピン - 8 - カルボキサミド

- (S) - 5 - アミノ - N - (4 - ビリジル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾオキセピン - 8 - カルボキサミド
- (S) - 5 - アミノ - N - (4 - ビリジル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロベンゾシクロヘプテン - 2 - カルボキサミド
- 5 (S) - 4 - アミノ - N - (1H - ビロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド
- (S) - 4 - アミノ - N - (1H - ビロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド
- (S) - 4 - アミノ - N - (1H - ビロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル)
- 10 クロマン - 7 - カルボキサミド
- (S) - 5 - アミノ - N - (1H - ビロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド
- (S) - 5 - アミノ - 3 - メチル - N - (1H - ビロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド
- 15 (S) - 3 - アミノ - N - (1H - ビロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフエン - 6 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド
- (S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - N - (1H - ビロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフエン - 6 - カルボキサミド
- 20 1, 1 - ジオキサイド
- (S) - 3 - アミノ - N - (1H - ビロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフエン - 6 - カルボキサミド
- (S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - N - (1H - ビロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフエン - 6 - カルボキサミド
- 25 (S) - 3 - アミノ - N - (1H - ビロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] フラン - 6 - カルボキサミド
- (S) - 1 - アミノ - N - (1H - ビロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル)

インダン-5-カルボキサミド

(S)-5-アミノ-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カルボキサミド  
1,1-ジオキサイド

5 (S)-5-アミノ-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カルボキサミド

(S)-5-アミノ-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-8-カルボキサミド

10 (S)-5-アミノ-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン-2-カルボキサミド

(S)-4-アミノ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1,1-ジオキサイド

(S)-4-アミノ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド

15 (S)-4-アミノ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)クロマン-7-カルボキサミド

(S)-5-アミノ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド

20 (S)-5-アミノ-3-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド

(S)-3-アミノ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-6-カルボキサミド 1,1-ジオキサイド

25 (S)-3-アミノ-5-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-6-カルボキサミド 1,1-ジオキサイド

(S) - 3 - アミノ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン - 4 - イ  
ル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 6 - カルボキサミド

(S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - N - (1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン - 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 6 - カルボキサミ  
5 ド

(S) - 3 - アミノ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン - 4 - イ  
ル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] フラン - 6 - カルボキサミド

(S) - 1 - アミノ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン - 4 - イ  
ル) インダン - 5 - カルボキサミド

10 (S) - 5 - アミノ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン - 4 - イ  
ル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチエピン - 8 - カルボキサミ  
ド 1, 1 - ジオキサイド

(S) - 5 - アミノ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン - 4 - イ  
ル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチエピン - 8 - カルボキサミ  
15 ド

(S) - 5 - アミノ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン - 4 - イ  
ル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾオキセピン - 8 - カルボキサ  
ミド

(S) - 5 - アミノ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン - 4 - イ  
20 ル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロベンゾシクロヘプテン - 2 - カルボキサミ  
ド

(S) - 4 - アミノ - 8 - メチル - N - (4 - ピリジル) チオクロマン - 7 - カ  
ルボキサミド

(S) - 4 - アミノ - 8 - メチル - N - (4 - ピリジル) チオクロマン - 7 - カ  
25 ルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

(S) - 4 - アミノ - 8 - メチル - N - (1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

- (S) - 4 - アミノ - 6 - メチル - N - (4 - ピリジル) チオクロマン - 7 - カ  
ルボキサミド
- (S) - 4 - アミノ - 6 - メチル - N - (4 - ピリジル) チオクロマン - 7 - カ  
ルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド
- 5 (S) - 4 - アミノ - 6 - メチル - N - (1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジ  
ン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド
- (S) - 4 - アミノ - 6 - メチル - N - (1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジ  
ン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド
- (S) - 4 - アミノ - 6 - メチル - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン  
10 - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド
- (S) - 4 - アミノ - 6 - クロロ - N - (4 - ピリジル) チオクロマン - 7 - カ  
ルボキサミド
- (S) - 4 - アミノ - 6 - クロロ - N - (4 - ピリジル) チオクロマン - 7 - カ  
ルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド
- 15 (S) - 4 - アミノ - 6 - クロロ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジ  
ン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド
- (S) - 4 - アミノ - 6 - クロロ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジ  
ン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド
- (S) - 4 - アミノ - 6 - クロロ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン  
20 - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド
- (S) - 4 - アミノ - 6 - メトキシ - N - (4 - ピリジル) チオクロマン - 7 -  
カルボキサミド
- (S) - 4 - アミノ - 6 - メトキシ - N - (4 - ピリジル) チオクロマン - 7 -  
カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド
- 25 好ましくは (S) - 配置の化合物が挙げられ、より好ましくは具体的に以下の  
化合物が挙げられる。
- (S) - 4 - アミノ - N - (4 - ピリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド

(S) - 4 - アミノ - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド  
1, 1 - ジオキサイド

(S) - 4 - アミノ - 6 - メチル - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カ  
ルボキサミド

5 (S) - 4 - アミノ - 6 - メチル - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カ  
ルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

(S) - 4 - アミノ - 6 - クロロ - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カ  
ルボキサミド

10 (S) - 4 - アミノ - 6 - クロロ - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カ  
ルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

(S) - 4 - アミノ - 8 - メチル - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カ  
ルボキサミド

(S) - 4 - アミノ - 8 - メチル - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カ  
ルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

15 (S) - 4 - アミノ - N - (1H - ビラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イ  
ル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド

(S) - 4 - アミノ - N - (1H - ビラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イ  
ル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

20 (S) - 4 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル)  
チオクロマン - 7 - カルボキサミド

(S) - 4 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル)  
チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

(S) - 4 - アミノ - 6 - メチル - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン  
- 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

25 (S) - 4 - アミノ - 6 - クロロ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン  
- 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

本発明化合物の医薬上許容される塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン

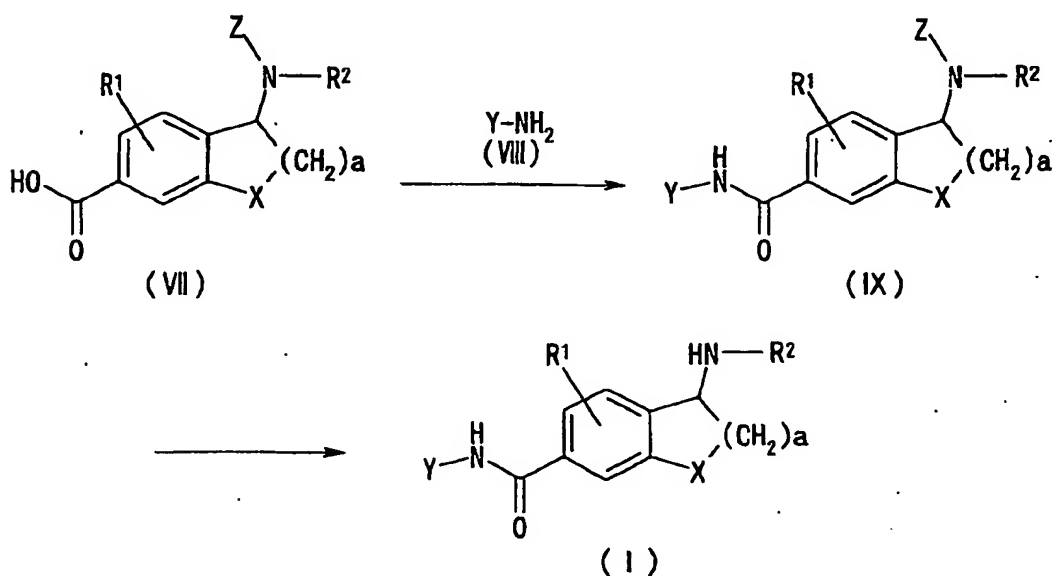


酸、硝酸等の無機酸との塩、または酢酸、プロピオン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、クエン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。また、本発明化合物は水和物（1水和物、2水和物、3水和物、1/2水和物、3/2水和物、1/4水和物、4/5水和物、1/5水和物、3/4水和物、1/3水和物、5/3水和物、5/4水和物など）、溶媒和物等も包含される。さらに、本発明化合物はN-オキサイド化合物も包含される。

本発明の化合物に幾何異性体が存在する場合、本発明はシス体、トランス体さらにはそれらの混合物を包含するものである。また、本発明の化合物の分子内に1個またはそれ以上の不斉中心が存在する場合、各種の光学異性体が存在するが、本発明は光学異性体、ラセミ体さらにはジアステレオ異性体、およびそれらの混合物を包含するものである。

本発明の一般式（I）の化合物は以下の方法1～4によって合成することができる。

15 方法1：



（式中、Zはベンジルオキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、ベンジル

などの有機合成化学上で通常用いられているアミンの保護基を示し、他の記号は前記と同義である。)

一般式(VII)の化合物と一般式(VIII)の化合物の縮合反応は、以下の3つの方法により行うことができる。

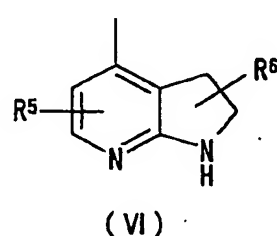
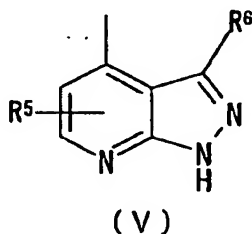
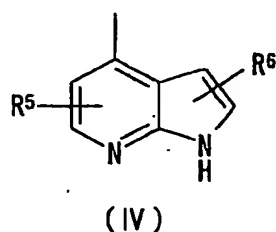
- 5 (1) 化合物(VII)を塩化チオニル等のハロゲン化剤を用いて常法により酸ハライドに変換した後、適当な溶媒(アセトニトリル、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなど)中、塩基(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酢酸ナトリウムなど)の存在下、 $-20^{\circ}\text{C}$ から  
10 溶媒の還流温度で化合物(VIII)と30分から12時間縮合させることにより一般式(IX)の化合物が得られる。なお、本反応では用いる塩基を溶媒として使用することもできる。続いて化合物(IX)のアミノ基を有機合成化学上通常用いられている条件(水素-パラジウム触媒、 $4\text{ mol/L}$ 塩酸-ジオキサン、トリフルオロ酢酸、シュウ化水素酸-酢酸等)で脱保護することにより一般式  
15 (I)の化合物を合成することができる。これらの反応は通常24時間以内に終了する。

- (2) 化合物(VII)を必要に応じて適当な溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノールなど)中、縮合剤(1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、  
20 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、シアノリン酸ジエチル、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨードなど)の存在下で化合物(VIII)と縮合させるか、あるいは適当な溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)中、シアノリン酸ジエチル等のリン酸エステルおよび塩基(トリエチルアミン、ピリジンな  
25 ど)の存在下で化合物(VIII)と縮合させることにより化合物(IX)を製造することができる。反応温度は通常 $0^{\circ}\text{C}$ から $100^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は通常30分から24時間である。なお、縮合剤を用いる反応においては、必要に応じ

て1-ヒドロキシベンズトリアゾールなどの存在下で行うこともできる。続いて化合物(I X)のアミノ基を有機合成化学上通常用いられている条件(水素-パラジウム触媒、4 mol/L塩酸-ジオキサン、トリフルオロ酢酸、シュウ化水素酸-酢酸等)で脱保護することにより一般式(I)の化合物を合成することができる。これらの反応は通常24時間以内に終了する。

(3) 化合物(V I I)を炭酸エステル(クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチルなど)などとの混合酸無水物に変換した後、適当な溶媒(メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、エチレングリコール、テトラヒドロフラン、トルエン、ニトロベンゼンあるいはこれらの混合溶媒など)中または無溶媒で、塩基(トリエチルアミン、ピリジン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)の存在下、-50℃から溶媒の還流温度で1~24時間、化合物(V I I I)と縮合させることにより化合物(I X)を合成することができる。続いて化合物(I X)のアミノ基を有機合成化学上通常用いられている条件(水素-パラジウム触媒、4 mol/L塩酸-ジオキサン、トリフルオロ酢酸、シュウ化水素酸-酢酸等)で脱保護することにより一般式(I)の化合物を合成することができる。これらの反応は通常24時間以内に終了する。

また一般式(V I I I)のYが式(I V)、(V)または(V I)

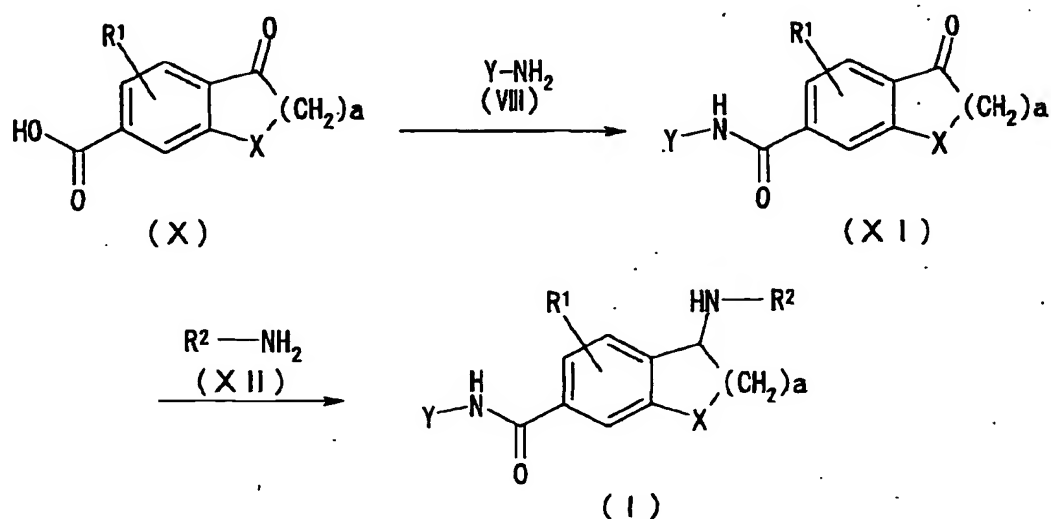


の場合は、ピロロピリジン(IV)、ピラゾロピリジン(V)、ジヒドロピロロピリジン(VI)環中の二級アミンを有機合成上通常使われるアミンの保護基(アセチル、トリメチルシリルエトキシメチル、第三級ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、トリチルなど)で保護した後、上記の反応を行ない、

反応後にこれらの保護基を上記に示した常法にて脱保護し、目的の一般式 (I) の化合物を合成することも可能である。

なお、一般式(VII)の化合物は、以下の方法6~8に記載の方法により、  
 また、一般式(IX)の式中Yが式(IV)または(V)の化合物は、以下の方  
 5 法5に記載の方法により、一般式(VIII)のアミン化合物は、WO93/0  
 521号に記載の方法により合成することができる。

### 方法 2 :

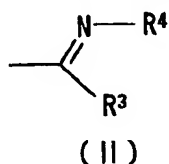


(式中の記号は前記と同義である。)

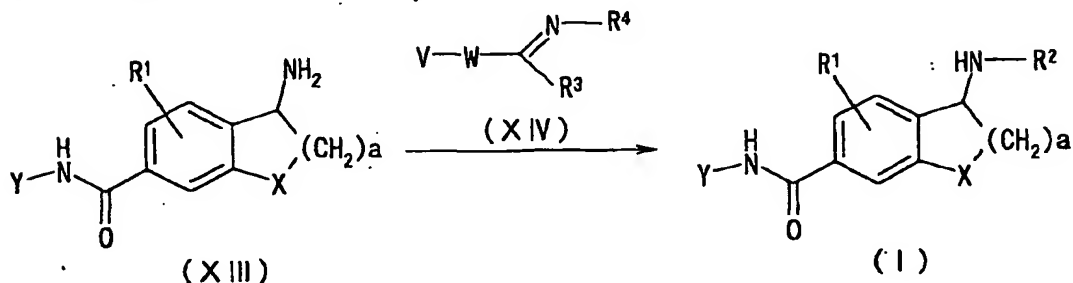
10 一般式 (X) の化合物と化合物 (V I I I) を方法 1 において述べたアミド合成法を用いて反応させることにより一般式 (X I) の化合物を合成することができる。続いて化合物 (X I) と一般式 (X I I) の化合物を還元的アミノ化反応にて一般式 (I) の化合物へ導くことができる。例えば化合物 (X I) と化合物 (X I I) を反応の進行を阻害しない溶媒 (メタノール、エタノール、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、またはそれらの任意の混合溶媒など) 中、冷却下から溶媒の還流温度 (好ましくは 0℃から室温) で 10 分から 24 時間反応させる。反応液に冷却下から溶媒の還流温度 (好ましくは 0℃から室温) で、有機合成上通常用いら

- れる還元剤（水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素化ナトリウムなど）を加えて、同温度で10分から3日間反応させることにより一般式（I）の化合物を得ることができる。また還元剤を入れるかわりに、接触水素化反応（水素—パラジウム触媒、水素—ラネーニッケルなど）を用いても一般式（I）の化合物
- 5    を合成することができる。

方法3：一般式（I）において $R^2$ が式（II）



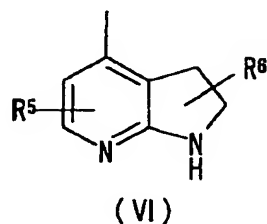
である化合物は、次の方法で合成することができる。



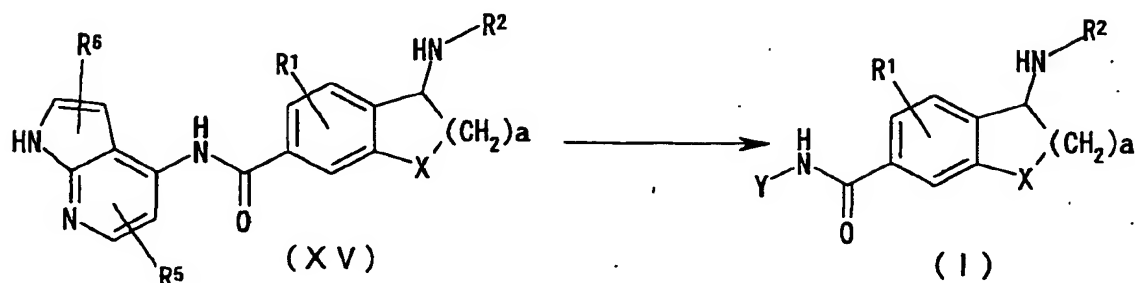
- 10    （式中、 $R^2$ は式（II）を示し、 $R^3$ がアミノ基の場合は、第三級ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アセチル、ベンゾイルなどで保護されていても良く、Wは、O、Sあるいは、ピラゾールなどの複素環を示し、Vは水素、低級アルキル（メチル、プロピル等）、ベンジル、p-ニトロベンジルなどを示す。また他の記号は前記と同義である。）
- 15    一般式（XIII）の化合物〔一般式（I）において $R^2$ が水素である化合物〕と一般式（XIV）の化合物またはその酸付加塩を縮合することにより一般式（I）の目的化合物が合成できる。例えば、反応は適当な溶媒中（水、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフランもしくはこれらの任意の混合溶媒など）、任意の温度（好ましくは0～1
- 20    00℃）で30分から48時間反応させることにより行なうことができる。また必要に応じて脱酸剤として塩基（水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリ

ウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなど)を用いることが好ましい。

方法4：一般式(I)においてYが式(VI)



5 である化合物は、次の方法で合成することができる。

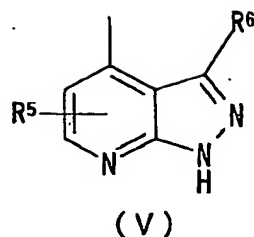
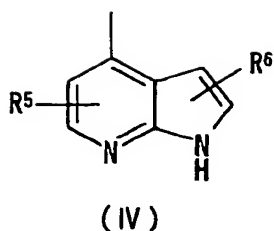


(式中、Yは式(VI)を示し、他の記号は前記と同義である。)

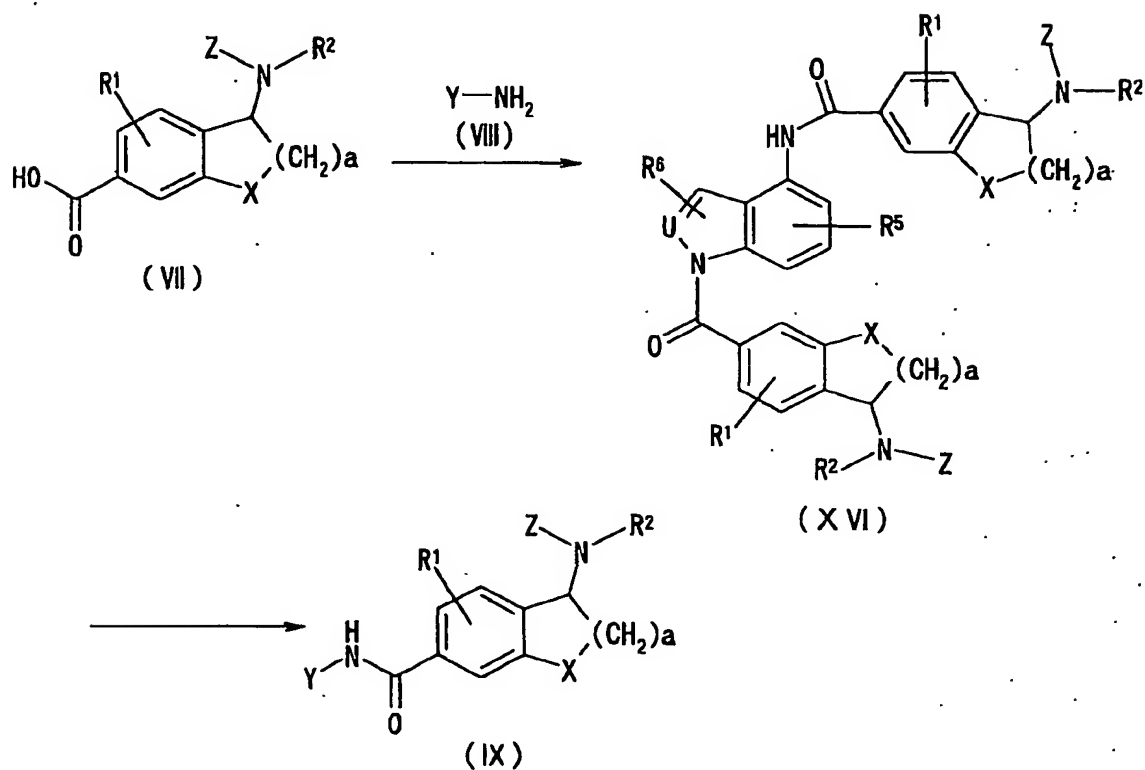
一般式(XV)の化合物[一般式(I)のYが式(V)の化合物]を適当な溶媒中(トリフルオロ酢酸、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなど)、触媒(パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケルなど)の存在下、室温から100℃で水素添加(1~50気圧)を行なうことにより、目的の一般式(I)の化合物を合成することができる。反応は通常24時間以内に終了する。

また、この反応では必要に応じて酸(塩酸、酢酸など)を加えてもよい。

方法5：一般式(IX)においてYが式(IV)または(V)



である化合物は、以下の方法により合成することができる。

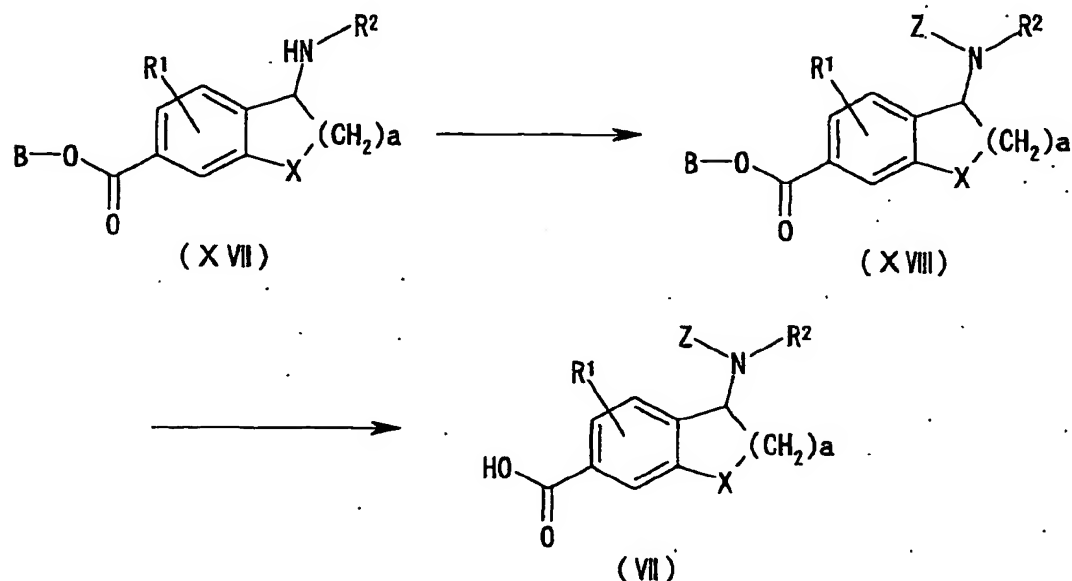


(式中、Yは式 (IV) または (V) を示し、Uは $-CH=$ または $-N=$ を示し、  
5 他の記号は前記と同義である。)

化合物 (VII) と二等量の化合物 (VIII) を方法 1 において述べたアミ  
ド合成法を用いて反応させることにより一般式 (XVI) の化合物を合成するこ  
とができる。続いて化合物 (XVI) を溶媒中 (メタノール、エタノール、イソ  
10 プロピルアルコール、水もしくはこれらの任意の混合溶媒など)、 $0^{\circ}\text{C}$  から溶媒  
の沸点温度で 30 分から 24 時間、加水分解もしくは加アルコール分解させるこ

とにより、目的の一般式 (IX) の化合物を合成することができる。また、この反応では必要に応じて塩基 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなど) を加えてもよい。

- 5 方法 6 : 一般式 (VII) の化合物は、以下の方法により合成することができる。



(式中、Bは有機化学上一般的に使われているカルボン酸の保護基 [例えばメチル、エチル、第三級ブチルなど] を示し、他の記号は前記と同義である。)

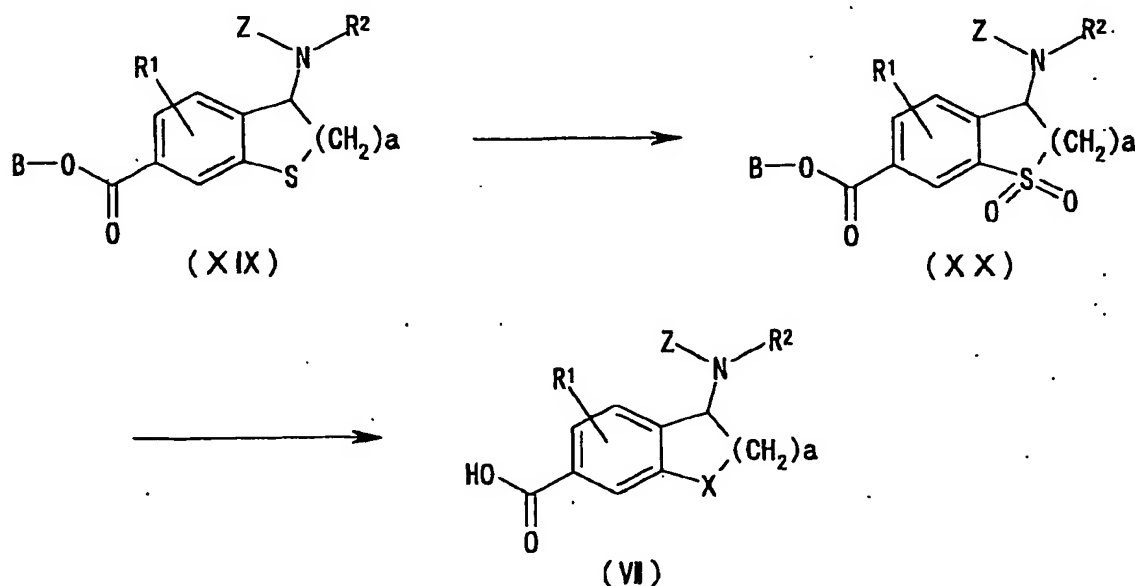
- 適当な溶媒 (酢酸エチル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、水もしくはこれら溶媒の任意の混合溶媒など) 中、一般式 (XVII) の化合物にそのアミノ基の保護に通常使用される試薬 (ベンジルオキシカルボニルクロライド、無水第三級ブトキシカルボン酸など) を塩基 (水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなど) の存在下で加え、  
 10  
 15  
 -20℃から溶媒の沸点までの温度 (好ましくは0℃から室温) で1分から24時間反応させることにより、一般式 (XVII) の化合物を合成すること



- ができる。さらに化合物 (XVII) を適当な溶媒 (テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、第3級ブチルアルコール、水もしくはこれら溶媒の任意の混合溶媒など) 中、通常使用されるカルボン酸の保護基を脱保護する条件 (水素化ナトリウム-水、炭酸カリウム-水、トリフルオロ酢酸など) にて 0℃ から溶媒の沸点までの温度で 1 分から 24 時間反応させることにより化合物 (VI) を合成することができる。

なお、一般式 (XVII) の化合物は方法 9 ~ 11 に記載の方法により合成することができる。

- 10 方法 7 : 一般式 (VI) において X が  $\text{SO}_2$  である化合物は、以下の方法により合成することができる。



(式中、X は  $\text{SO}_2$  を示し、他の記号は前記と同義である。)

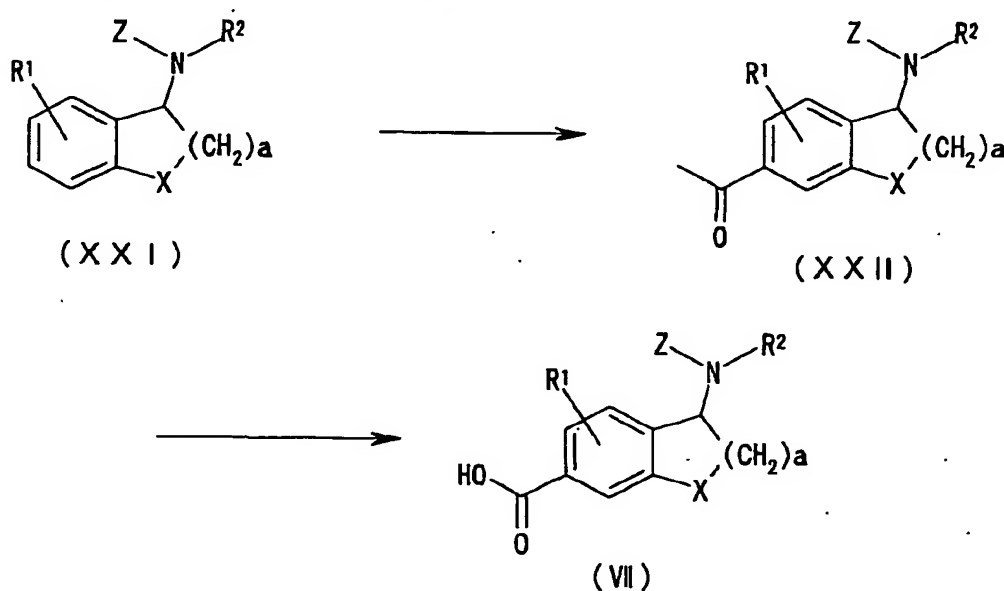
- 一般式 (XIX) の化合物 [一般式 (XVII) の X が S の化合物] を適当な溶媒 (酢酸エチル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、アセトン、水もしくはこれら溶媒の任意の混合溶媒など) 中、通常使用される酸化剤 (メタクロロ過安息香酸、

酸化クロム、ピリジニウムクロロクロメイト [PCC]、 $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$  など) を用いて  $0^\circ\text{C}$  から溶媒の沸点までの温度で 1 分から 24 時間反応させることにより一般式 (XX) の化合物を合成することができる。

さらに、化合物 (XX) を方法 6 で述べた、カルボキシル基の保護基を脱保護  
5 する方法により目的の化合物 (VII) に導くことができる。

また、一般式 (VII) において X が S である化合物を、直接上述の硫黄原子の酸化方法の反応条件を適宜選択して反応させることにより、目的の化合物 (VII) (X が  $\text{SO}_2$  である化合物) に導くこともできる。

方法 8 : 一般式 (VII) の化合物は、以下の方法により合成することができる。



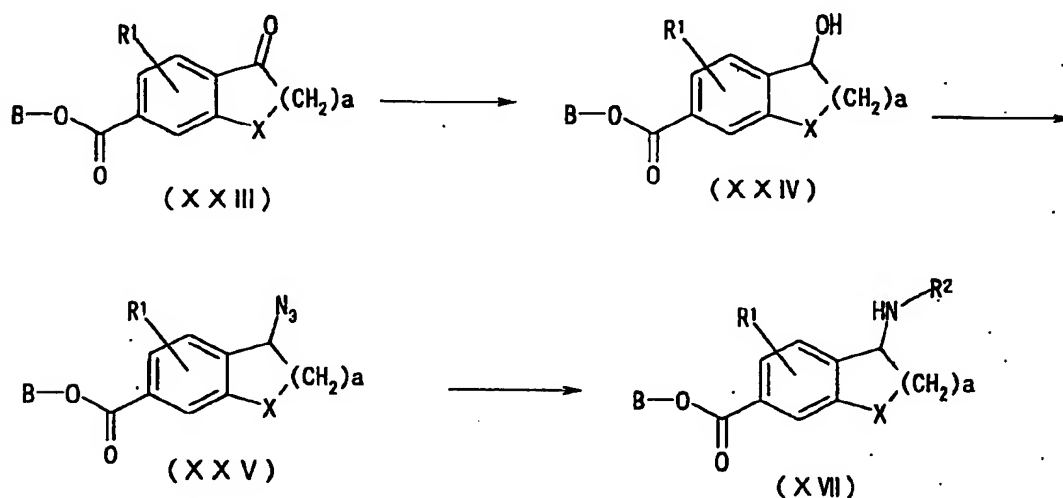
10

(式中、各記号は前記と同義である。)

一般式 (XXI) の化合物はフリーデルクラフト反応を用いることにより、  
一般式 (XXII) の化合物に導くことができる。例えば化合物 (XXI) を適  
当な溶媒中 (塩化メチレン、クロロホルム、ニトロベンゼンなど)、無水酢酸ま  
たは塩化アセチルとルイス酸 (塩化アルミニウム、四塩化スズ、四塩化チタンな  
15 ど) を用いて、 $-20^\circ\text{C}$  から溶媒の沸点までの温度で 1 分から 24 時間反応させ  
ることにより化合物 (XXII) を合成することができる。

続いて化合物 (XXII) をハロホルム反応にて化合物 (VII) へ変換することができる。例えば化合物 (XXII) を適当な溶媒 (メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、水もしくはこれらの任意の混合溶媒など) に溶かし、塩基 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど) の存在下、ハロゲンもしくはその等価体 (塩素、臭素、ヨウ素、次亜塩素酸ナトリウムなど) と 0~150℃で30分から24時間処理した後、酸 (塩酸、硫酸、酢酸など) で中和することにより化合物 (VII) を合成することができる。

方法9：一般式 (XVII) において  $R^2$  が水素である化合物は、以下の方法により合成することができる。



(式中、 $R^2$  は水素を示し、他の記号は前記と同義である。)

一般式 (XXIII) の化合物を適当な溶媒 (テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エノール、メタノールもしくはこれらの任意の混合溶媒など) に溶かし、通常使用される還元剤 (水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウムなど) を加えて冷却下から溶媒の還流温度で、1分~24時間反応させることにより一般式 (XVII) の化合物を合成することができる。この際、通常使用されるカルボニルの不斉還元法 [ボラン- (R) もしくは (S) -5, 5-ジフェニル-2-メチル-3, 4-プロパノ-1, 3, 2-オキサザボロリジン、水素- (R) もしくは (S) -ビス (ジフェニルフォスフィノ) -1, 1'-ビ

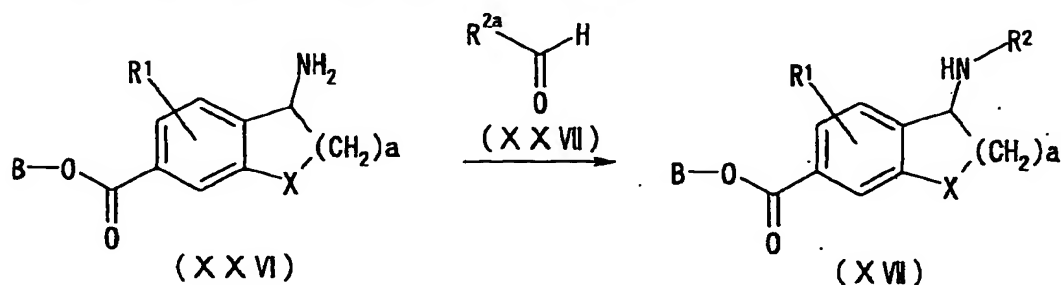
ナフチルなどを用いる方法]を用いると光学活性な化合物 (XXIV) を得ることができる。

次に、化合物 (XXIV) を適当な溶媒 (テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルムなど) に溶かし、通常使用されるアジド化反応 (ジフェニルフォスフォルリアジド-1, 8-ジアザビスクロ [5, 4, 0]-7-ウンデセン、ジフェニルフォスフォルリアジド-トリフェニルフォスフィン-ジエチルアザジカルボキシレート、無水メタンスルホン酸-アジ化ナトリウムなど) を用いて  $-78^{\circ}\text{C}$  から溶媒の還流温度で、1分間~72時間反応させることにより一般式 (XXV) の化合物を合成することができる。

得られた化合物 (XXV) を適当な溶媒 (テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン、ベンゼン、エタノール、メタノール、水もしくはこれらの任意の混合溶媒など) に溶かし、還元剤 (トリフェニルホスフィン、四塩化スズ、水素-パラジウム触媒など) を用いて氷冷下から溶媒の還流温度で、1分間~24時間反応させることにより目的の化合物 (XVII) ( $\text{R}^2$  が水素の化合物) を合成することができる。

なお、化合物 (XXIII) は Tetrahedron Lett. 5499-5502 頁 (1992年)、Ger. Offen. DE 19532312 A16 WO 9709327 A1 および J. Org. Chem. 1216-1218 頁 (1994年) に記載の方法に準じて得ることができる。

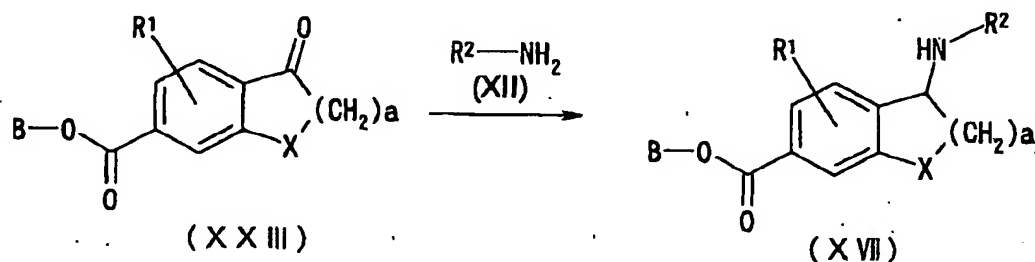
方法10: 一般式 (XVII) において  $\text{R}^2$  がアルキル、アラルキルである化合物は、以下の方法により合成することができる。



(式中の $R^{2a}$ は水素、アルキル、フェニル、アラルキルを示し、 $R^2$ がアルキル、アラルキルを示し、他の記号は前記と同義である。)

- 一般式 (XXVI) の化合物 [一般式 (XVII) の $R^2$ が水素の化合物] と一般式 (XXVII) の化合物を、方法2において述べた還元的アミノ化反応を用いることにより目的の化合物 (XVII) を合成することができる。

方法11：一般式 (XVII) の化合物は、以下の方法により合成することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

- 10 一般式 (XXIII) の化合物と化合物 (XII) を方法2において述べた還元的アミノ化反応に付すことにより化合物 (XVII) を合成することができる。また、一般式 (XVII) において $R^2$ が水素の化合物は、化合物 (XII) の代わりにヒドロキシアミンを用いることによって合成することができる。

- 15 このようにして得られる本発明の化合物は再結晶法、カラムクロマト法などの有機合成化学の分野における公知の方法により単離精製することができる。得られる生成物がラセミ体である場合は、例えば光学活性な酸または塩基との塩による分別結晶法により、もしくは光学活性な担体を充填したカラムを通すことにより、所望の光学活性体に分割することができる。また、これらの光学活性体は所望の光学活性な原料化合物を用いることによっても製造することができる。

- 20 さらに、一般式 (I) の化合物は常法に従い、医薬上許容される塩を形成することができる。塩を形成するのに用いられる酸とは、塩酸、臭化水素酸、硫酸などの無機酸、メタンスルホン酸、フマル酸、マレイン酸、マンデル酸、クエン酸、酒石酸、サリチル酸などの有機酸、リジンなどのアミノ酸、ナトリウム、カリウム

ム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムなどの金属から適宜選択することができる。また、これらの酸付加塩は、常法に従って、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリとの反応によって対応する遊離塩基に変換される。さらに、第4級アンモニウム塩にすることもできる。

5      以上のように合成される本発明の一般式（I）の化合物は、顕著で選択的なR h oキナーゼ阻害作用を示し、問題となる毒性もなく、経口吸収や薬物動態（薬剤の吸収、分布、代謝、排泄等）も良好で、化合物的に物性（安定性等）も良好な化合物である。したがって、R h oキナーゼが関与する種々の疾患に対する治療薬として使用可能である。

10      また、本発明の化合物は、抗癌作用、癌転移抑制作用、血管新生抑制作用、抗高血圧作用、抗肺高血圧作用、抗狭心症作用、脳血管攣縮抑制作用、抗喘息作用、末梢循環改善作用、早産防止作用、抗動脈硬化作用、血管狭窄抑制作用、抗炎症作用、鎮痛作用、免疫抑制作用、自己免疫異常抑制作用、抗A I D S作用、受精および受精卵の着床防止作用、骨形成促進作用、骨吸収阻害作用、網膜症治療作用、緑内障治療作用、神経軸索再生作用、脳機能改善作用、細胞の消化管感染防止作用、各種臓器の線維化抑制作用、勃起不全治療作用および虚血再灌流障害予防・治療作用を有し、抗癌薬、癌転移抑制薬、血管新生抑制薬、抗高血圧薬、抗肺高血圧薬、抗狭心症薬、脳血管攣縮抑制薬、抗喘息薬、末梢循環改善薬、早産防止薬、抗動脈硬化薬、血管狭窄抑制薬、抗炎症薬、鎮痛薬、免疫抑制薬、自己免疫異常抑制薬、抗A I D S薬、受精および受精卵の着床防止薬、骨形成促進薬、骨吸収阻害薬、網膜症治療薬、緑内障治療薬、神経軸索再生薬、脳機能改善薬、細胞の消化管感染防止薬、各種臓器の線維化抑制薬、勃起不全治療薬および虚血再灌流障害予防・治療薬として使用可能である。

15

20

25      また、本発明の化合物はR h oキナーゼに高い親和性を有するため、例えばこれらの化合物のラベル化合物はR h oキナーゼの選択的なリガンドとして産業上有用である。したがって、本発明の化合物およびそれらのラベル化合物（例えば、当該化合物のラジオリガンド等）は、R h oおよびR h oキナーゼに関する研究

のための試薬やこれらが関与する疾患の診断薬としても使用可能である。

本発明の化合物を上記医薬として使用する場合は、一般的な医薬製剤として調製される。例えば、本発明のR h oキナーゼ阻害剤を製剤上許容しうる担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤など）と  
5 混合して得られる医薬組成物または錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、点眼剤、眼軟膏等の製剤として経口または非経口に適した形態で処方される。

固体製剤とする場合は、添加剤、例えば、ショ糖、乳糖、セルロース糖、D-  
10 マンニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ヘクチン類、トランガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、リン酸カルシウム、ソルビトール、グリシン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、グリセリン、ポ  
15 リエチレングリコール、炭酸水素ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどが用いられる。さらに、錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、腸溶性コーティング錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

半固体製剤とする場合は、動植物性油脂（オリーブ油、トウモロコシ油、ヒマシ油など）、鉱物性油脂（ワセリン、白色ワセリン、固形パラフィンなど）、ロ  
20 ウ類（ホホバ油、カルナバロウ、ミツロウなど）、部分合成もしくは全合成グリセリン脂肪酸エステル（ラウリル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸など）等が用いられる。これらの市販品の例としては、ウイテプゾール（ダイナミッドノーベル社製）、ファーマゾール（日本油脂社製）などが挙げられる。

25 液体製剤とする場合は、添加剤、例えば塩化ナトリウム、グルコース、ソルビトール、グリセリン、オリーブ油、プロピレングリコール、エチルアルコールなどが挙げられる。特に注射剤とする場合は、無菌の水溶液、例えば生理食塩水、

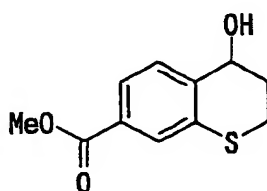
等張液、油性液、例えばゴマ油、大豆油が用いられる。また、必要により適当な懸濁化剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、非イオン性界面活性剤、溶解補助剤、例えば安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどを併用してもよい。さらに、点眼剤とする場合は水性液剤または水溶液が用いられ、特に、  
 5 無菌の注射用水溶液が挙げられる。この点眼用液剤には緩衝剤（刺激軽減のためホウ酸塩緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、炭酸塩緩衝剤等が好ましい）、等張化剤、溶解補助剤、保存剤、粘稠剤、キレート剤、pH調整剤（pHは通常約6～8.5に調整することが好ましい）、芳香剤のような各種添加剤を適宜添加してもよい。

これらの製剤の有効成分の量は製剤の0.1～100重量%であり、適当には  
 10 1～50重量%である。投与量は患者の症状、体重、年齢などにより変わりうるが、通常経口投与の場合、成人一日当たり1～500mg程度であり、これを一回または数回に分けて投与するのが好ましい。

以下、本発明を原料合成例、実施例、製剤処方例および実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

15 なお、実施例中、Meはメチル基を、Zaはベンジルオキシカルボニル基を、Trはトリフェニルメチル基を、SEMは2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基を意味する。

原料合成例1：4-ヒドロキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル



20 エタノール（400ml）とテトラヒドロフラン（THF）（100ml）の混合溶媒に、既知の方法（Ger. Offen. DE 19532312 A16 WO 9709327 A1）により合成した、4-オキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル（20.0g）を溶解した後、0℃で水素化ホウ素ナトリウム（3.41g）を加え室温で1時間攪拌した。反応溶液に水（500ml）



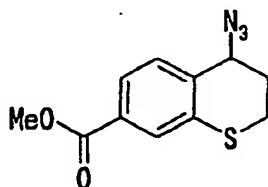
1)を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより目的の4-ヒドロキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル19.6gを無色結晶として得た。

5 融点 79-81°C

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  = 1.95-2.10 (m, 2H), 2.90-3.05 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.63 (q,  $J$ =4Hz, 1H), 5.57 (d,  $J$ =4Hz, 1H), 7.50 (d,  $J$ =8Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.60 (d,  $J$ =8Hz, 1H)

原料合成例2: 4-アジドチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル



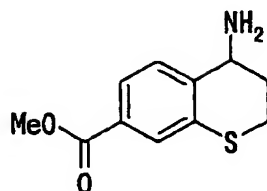
4-ヒドロキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (19.0g) とジフェニルホスホラジド (28.0g) のTHF (500ml) 溶液に0°Cで1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン (15.5g) を加え室温で3日間攪拌した。反応溶液に水 (500ml) を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を1規定塩酸、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより目的の4-アジドチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステルの粗生成物17.0gを無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  = 1.95-2.10 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 1H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 5.04 (t,  $J$ =4Hz, 1H), 7.49 (d,  $J$ =8Hz, 1

H), 7.66 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.68 (s, 1H)

原料合成例3: 4-アミノチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル

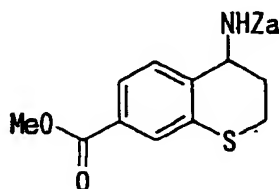


- 4-アジドチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (17.0 g) のメ  
 5 タノール (200 ml) 溶液に塩化第一スズ二水和物 (46.3 g) を加え、還  
 流下で5時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (500 ml)  
 1) にあけ、セライトにて濾過をした。濾液をクロロホルムにて抽出した後、水、  
 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムに  
 10 て乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト  
 グラフィーにて精製することにより目的の4-アミノチオクロマン-7-カルボ  
 ン酸メチルエステル 8.04 g を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

- $\delta = 1.90-2.05$  (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.  
 15  $15-3.30$  (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.90 (t,  $J=4$  H  
 15 z, 1H), 7.50-7.65 (m, 3H)

原料合成例4: 4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)チオクロマン-7-カル  
 ボン酸メチルエステル

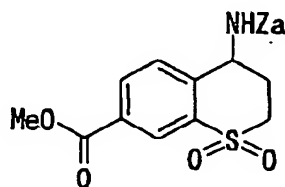


- 4-アミノチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (8.00 g) の酢  
 20 酸エチル (200 ml) 溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 ml) を  
 加えた後、室温でベンジルオキシカルボニルクロライド (6.75 g) を加え、

- 同温で2時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて抽出し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより目的の4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 12.8 g を無色結晶として得た。

融点 128-130°C

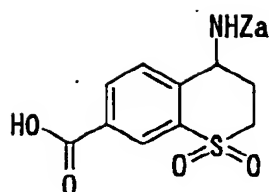
原料合成例5：4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル



- 4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (8.50 g) の塩化メチレン (200 ml) 溶液に室温で70%メタクロロ過安息香酸 (12.9 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (100 ml) を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより目的の4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 7.23 g を無色結晶として得た。

融点 139-140°C

- 原料合成例6：4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸

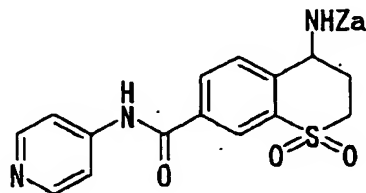


4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル(4.00g)のメタノール(200ml)と水(50ml)の混合溶液に炭酸カリウム(10.0g)を加え、還流下で2時間  
 5 攪拌した。その後反応溶液がpH1になるまで希塩酸を加え、析出した結晶を濾取した。この結晶を塩化メチレン(200ml)とジオキサン(50ml)の混合溶媒に溶解した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を濃縮することにより、目的の4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸3.73gを無色無定形固体として得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 2.40-2.50$  (m, 2H), 3.65-3.75 (m, 1H), 3.75-3.85 (m, 1H), 5.12 (br. s, 3H), 7.30-7.40 (m, 6H), 7.56 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 8.24 (s, 1H), 13.55 (br. s, 1H)

15 原料合成例7: 4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド

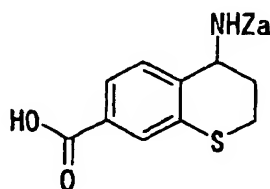


4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸(4.00g)をクロロホルム(150ml)に懸濁し、塩化チ  
 20 オニル(3.43g)、N,N-ジメチルホルムアミド(3.0ml)を加えた。この混合物を加熱環流下1時間攪拌した後、反応系を室温まで冷却し、溶媒を減

5 圧下で留去した。得られた結晶をアセトニトリル (25 ml) に溶解し、0℃にて4-アミノピリジン (903 mg) とトリエチルアミン (1.94 g) のアセトニトリル (50 ml) 溶液に滴下した。混合物を室温に戻し、2時間攪拌を続けた後、反応溶液に水 (500 ml) を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより目的の4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシー-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 2.02 g を無色結晶として得た。

10 融点 217-220℃ (分解)

原料合成例8: 4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)チオクロマン-7-カルボン酸



15 4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)チオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (3.20 g) のメタノール (50 ml) とテトラヒドロフラン (100 ml) と水 (50 ml) の混合溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、室温で5時間攪拌した。反応溶液がpH 1になるまで希塩酸を加え、析出した結晶を濾取した。この結晶をアセトン-ヘキサンにて再結晶することにより、目的の4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)チオクロマン-7-カルボン酸 2.74 g を無色結晶として得た。

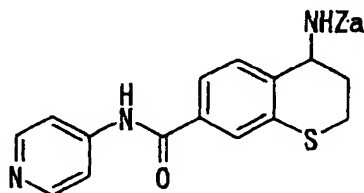
20 融点 202-205℃

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ = 2.05-2.15 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 2H), 4.79 (q, J = 4 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 7.30-7.40

(m, 6 H), 7.58 (d, J=9 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.91 (d, J=9 Hz, 1 H), 13.00 (br. s, 1 H)

原料合成例 9 : 4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド



5

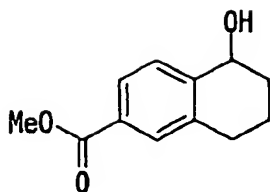
4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)チオクロマン-7-カルボン酸 (2.80 g) をジクロロメタン (120 ml) に懸濁し、塩化オキサリル (2.07 g) と N,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) を加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた酸クロライドをアセトニトリル (25 ml) と N,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、0℃にて 4-アミノピリジン (768 mg) とトリエチルアミン (1.55 g) のアセトニトリル (50 ml) 溶液に滴下した。混合物を室温に戻し、30 分間攪拌を続けた後、さらに反応溶液に 4-アミノピリジン (768 mg) とトリエチルアミン (1.55 g) を加えた。この懸濁液を室温でさらに 3 時間攪拌し、析出した結晶を吸引濾過により除いた。得られた濾液を 0℃で 1 晩放置し、析出した結晶を減圧下で乾燥することにより目的の 4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1.57 g を無色結晶として得た。

15

融点 223-225℃ (分解)

原料合成例 10 : 5-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル

20

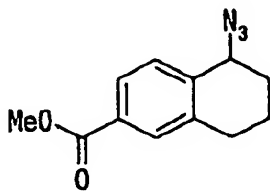


既存の方法にて得られる5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル (3.50 g) および水素化ホウ素ナトリウム (650 mg) を用い原料合成例1と同様の反応操作を行なうことにより目的  
5 の5-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル 3.54 gを淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta = 1.69$  (s, 1H), 1.70–2.25 (m, 4H), 2.70–3.00 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.81 (t,  $J = 5 \text{ Hz}$ , 1H),  
10 7.53 (d,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 1H), 7.79 (s, 1H), 7.58 (d,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 1H)

原料合成例11: 5-アジド-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル

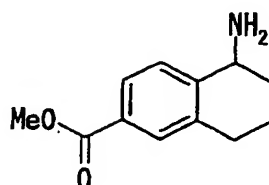


15 5-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル (3.50 g)、ジフェニルホスホラジド (5.61 g) および1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデセン (3.10 g) を用い原料合成例2と同様の反応操作を行なうことにより目的の5-アジド-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルエステルの粗生成物 3.50  
20 gを淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta = 1.75 - 1.90$  (m, 1H),  $1.90 - 2.10$  (m, 3H),  $2.70 - 3.00$  (m, 2H),  $3.91$  (s, 3H),  $4.59$  (t,  $J = 5$  Hz, 1H),  $7.38$  (d,  $J = 8$  Hz, 1H),  $7.83$  (s, 1H),  $7.87$  (d,  $J = 8$  Hz, 1H)

- 5 原料合成例 12 : 5-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル



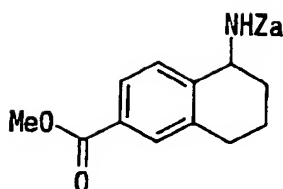
- 5-アジド-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルエステルの粗生成物 (3.50 g) の THF (100 ml) と水 (10 ml) の混合溶液に、トリフェニルホスフィン (5.34 g) を加え、還流下で一晩反応させた。反応溶液を減圧下で濃縮し、1規定塩酸 (200 ml) を加えた後、水層を酢酸エチルにて洗浄した。得られた水層に炭酸カリウムを加え、アルカリ性にした後、酢酸エチルにて抽出した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。この溶液を減圧下で濃縮することにより、目的の 5-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル 2.56 g を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

- $\delta = 1.60 - 2.40$  (m, 6H),  $2.70 - 3.00$  (m, 2H),  $3.90$  (s, 3H),  $4.02$  (br. s, 1H),  $7.48$  (d,  $J = 8$  Hz, 1H),  $7.77$  (s, 1H),  $7.82$  (d,  $J = 8$  Hz, 1H)

原料合成例 13 : 5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル

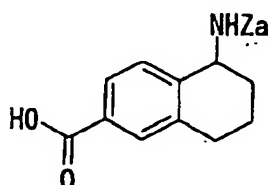




5-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル (2.50 g) とベンジルオキシカルボニルクロライド (3.13 g) を用い原料合成例4と同様の反応操作を行なうことにより目的の5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル 3.53 g を無色結晶として得た。

融点 83-84°C

原料合成例14: 5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸



10

5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル (3.50 g) と1規定水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を用い原料合成例8と同様の反応操作を行なうことにより目的の5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸 2.79 g を無色結晶として得た。

15

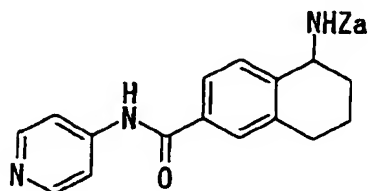
融点 203-205°C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O置換)

δ = 1.75-1.95 (m, 3H), 2.00-2.20 (m, 1H), 2.70-2.95 (m, 2H), 4.90-5.05 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.44 (d, J=8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.86 (d, J=8 Hz, 1H)

20

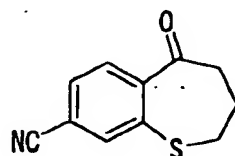
原料合成例 15 : 5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-N-(4-ピリジル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド



5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナ  
 5 フタレン-2-カルボン酸 (2.50 g)、塩化チオニル (2.75 g)、4-  
 アミノピリジン (724 mg) およびトリエチルアミン (1.55 g) を用い原  
 料合成例 7 と同様の反応操作を行なうことにより目的の 5-(ベンジルオキシカ  
 ルボニルアミノ)-N-(4-ピリジル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフ  
 タレン-2-カルボキサミド 1.03 g を無色結晶として得た。

10 融点 157-159°C

原料合成例 16 : 5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエ  
 ビン-8-カルボニトリル

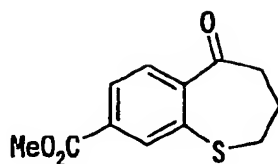


既知の方法に従い合成した 8-ブromo-5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラ  
 15 ヒドロ-1-ベンゾチエピン (5.00 g) の N, N-ジメチルホルムアミド  
 (50 ml) 溶液中に、シアン化亜鉛 (2.28 g) とテトラキストリフェニル  
 ホスフィンパラジウム (0) (1.13 g) を加え、80~90°C で 1 時間攪拌  
 した。反応溶液を室温に戻した後、水 (500 ml) と酢酸エチル (100 ml)  
 1) を加え、セライト濾過を行なった。濾液を酢酸エチルで抽出した後、有機層  
 20 を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、得  
 られた残渣を酢酸エチルとヘキサンで再結晶することにより目的の 5-オキソ-  
 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カルボニトリル 3.

3.7 gを淡黄色の結晶として得た。

融点 109-111℃

原料合成例 17: 5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カルボン酸メチルエステル



5

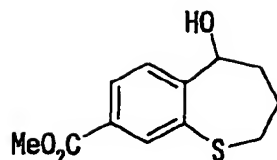
5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カルボニトリル (3.20 g) の酢酸 (20 ml) 溶液中に、濃塩酸 (20 ml) を加え、還流下で1晩反応させた。反応溶液を室温に戻した後、水 (350 ml) を加え、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を酢酸エチル (400 ml) に溶解し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、溶媒を減圧下で濃縮し、5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カルボン酸の粗生成物 3.42 g を得た。

この5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カルボン酸 (3.42 g) をメタノール (100 ml) に溶かし、4規定塩酸ジオキサン溶液 (15 ml) を加え、還流下で3時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (250 ml) を加え、酢酸エチルにて抽出を行なった。得られた有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥した溶媒を減圧下で濃縮することにより目的の5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カルボン酸メチルエステル 3.35 g を無色結晶として得た。

20

融点 63-64℃

原料合成例 18: 5-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カルボン酸メチルエステル

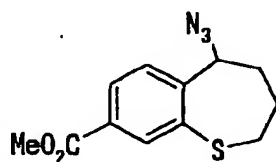


5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カル  
 ボン酸メチルエステル (3.30 g) および水素化ホウ素ナトリウム (529 m  
 g) を用い原料合成例1と同様の反応操作を行なうことにより目的の5-ヒドロ  
 5 キシー-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カルボン酸メ  
 チルエステル 3.26 g を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  = 1.65–1.85 (m, 1H), 2.00–2.20 (m, 4H), 2.  
 55–2.65 (m, 1H), 2.75–2.85 (m, 1H), 3.91 (s,  
 10 3H), 5.30 (d,  $J=7\text{ Hz}$ , 1H), 7.61 (d,  $J=8\text{ Hz}$ , 1  
 H), 7.97 (dd,  $J=2\text{ Hz}$ ,  $J=8\text{ Hz}$ , 1H), 8.17 (d,  $J=$   
 2 Hz, 1H)

原料合成例19: 5-アジド-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエ  
 ピン-8-カルボン酸メチルエステル



15

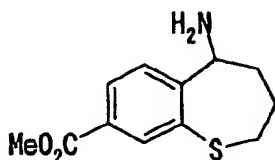
5-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-  
 カルボン酸メチルエステル (3.30 g)、ジフェニルホスホラジド (15.3  
 g) および1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン (8.46 g) を  
 用い原料合成例2と同様の反応操作 (ただし反応は50~60℃で行なった) を  
 20 行なうことにより目的の5-アジド-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベン  
 ゾチエピン-8-カルボン酸メチルエステルの粗生成物 3.02 g を淡黄色油状

物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta = 1.60 - 1.70$  (m, 1H),  $2.00 - 2.25$  (m, 3H),  $2.55 - 2.65$  (m, 1H),  $2.85 - 2.95$  (m, 1H),  $3.92$  (s, 3H),  $5.33$  (dd,  $J = 2\text{Hz}$ ,  $J = 10\text{Hz}$ , 1H),  $7.57$  (d,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H),  $7.99$  (dd,  $J = 2\text{Hz}$ ,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H),  $8.21$  (d,  $J = 2\text{Hz}$ , 1H)

原料合成例 20: 5-アミノ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カルボン酸メチルエステル



10

5-アジド-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カルボン酸メチルエステルの粗生成物 (3.00 g) とトリフェニルホスフィン (5.97 g) を用い原料合成例 12 と同様の反応操作を行なうことにより目的の 5-アミノ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カルボン酸メチルエステルの粗生成物 2.64 g を黄色油状物質として得た。

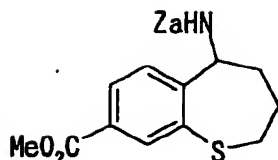
15

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta = 1.60 - 1.75$  (m, 1H),  $1.85 - 2.00$  (m, 1H),  $2.00 - 2.20$  (m, 4H),  $2.60 - 2.70$  (m, 1H),  $2.75 - 2.85$  (m, 1H),  $3.91$  (s, 3H),  $4.64$  (dd,  $J = 1\text{Hz}$ ,  $J = 7\text{Hz}$ , 1H),  $7.56$  (d,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H),  $7.95$  (dd,  $J = 2\text{Hz}$ ,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H),  $8.17$  (d,  $J = 2\text{Hz}$ , 1H)

20

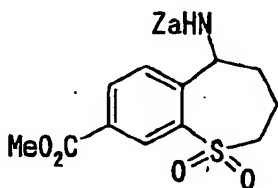
原料合成例 21: 5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カルボン酸メチルエステル



5-アミノ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カル  
 ボン酸メチルエステル (2.50 g) とベンジルオキシカルボニルクロライド  
 (2.69 g) を用い原料合成例 4 と同様の反応操作を行なうことにより目的の  
 5- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1  
 -ベンゾチエピン-8-カルボン酸メチルエステル 3.53 g を無色結晶として  
 得た。

融点 132-134°C

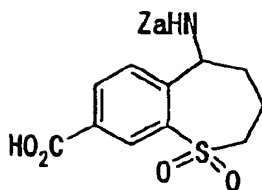
原料合成例 22: 5- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -1, 1-ジオキシ  
 -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カルボン酸メチル  
 エステル



5- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-  
 1-ベンゾチエピン-8-カルボン酸メチルエステル (2.75 g) と 70%メ  
 タクロロ過安息香酸 (5.49 g) を用い原料合成例 5 と同様の反応操作を行な  
 うことにより目的の 5- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -1, 1-ジオキシ  
 -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カルボン酸メチ  
 ルエステル 2.79 g を無色結晶として得た。

融点 137-139°C

原料合成例 23: 5- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -1, 1-ジオキシ  
 -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カルボン酸



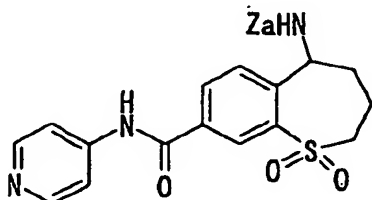
- 5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシー-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カルボン酸メチルエステル (3.00 g) と 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) を用い原料合成例 8 と同様の反応操作を行なうことにより目的の 5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシー-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カルボン酸 2.58 g を無色結晶として得た。

融点 213-215°C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O 置換)

- 10 δ=1.85 (br. t, J=10 Hz, 1H), 2.10-2.70 (m, 3H), 3.23 (br. t, J=14 Hz, 1H), 3.65-3.75 (m, 1H), 5.11 (dd, J=12 Hz, J=30 Hz, 2H), 5.49 (br. t, J=4 Hz, 1H), 6.65 (br. s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.67 (d, J=8 Hz, 1H), 8.30 (d, J=8 Hz, 2H), 8.81 (s, 1H)

原料合成例 24: 5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシー-N-(4-ピリジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カルボキサミド

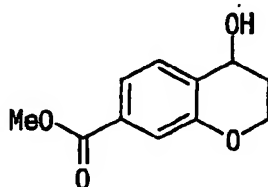


- 20 5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシー-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カルボン酸 (2.35 g)、塩化

チオニル (2.16 g)、4-アミノピリジン (568 mg) およびトリエチル  
 アミン (1.22 g) を用い原料合成例 7 と同様の反応操作を行なうことにより  
 目的の 5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシー-N-(4-  
 -ピリジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カル  
 5 ボキサミド 1.93 g を無色結晶として得た。

融点 230-231°C

原料合成例 25: 4-ヒドロキシクロマン-7-カルボン酸メチルエステル

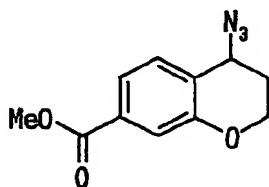


既知の手法により合成した 4-オキシクロマン-7-カルボン酸メチルエステ  
 10 ル (1.4 g) および水素化ホウ素ナトリウム (0.26 g) を用い原料合成例  
 1 と同様な反応操作を行なうことにより目的の 4-ヒドロキシクロマン-7-カ  
 ルボン酸メチルエステル 1.5 g を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 1.89 (br. s, 1H), 2.0-2.2 (m, 2H), 3.90 (s,  
 15 3H), 4.25-4.35 (m, 2H), 4.8-4.9 (m, 1H), 7.  
 35-7.45 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.5-7.6 (m, 1  
 H)

原料合成例 26: 4-アジドクロマン-7-カルボン酸メチルエステル



20 4-ヒドロキシクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (1.4 g)、ジフ  
 エニルホスホラジド (3.7 g) および 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0]

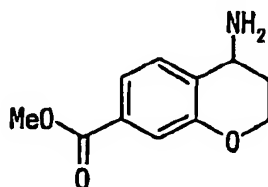


ウンデセン (2.0 g) を用い原料合成例 2 と同様な反応操作を行なうことにより目的の 4-アジドクロマン-7-カルボン酸メチルエステルおよびジフェニルホスホラジドの混合物 (2:1) 2.6 g を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

- 5  $\delta = 2.0 - 2.3$  (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.2 - 4.4 (m, 2H), 4.6 - 4.65 (m, 1H), 7.2 - 7.4 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H)

原料合成例 27: 4-アミノクロマン-7-カルボン酸メチルエステル



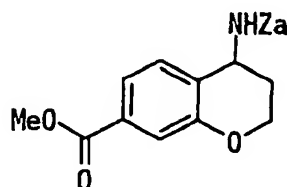
- 10 4-アジドクロマン-7-カルボン酸メチルエステルおよびジフェニルホスホラジドの混合物 (2.6 g) およびトリフェニルホスフィン (3.9 g) を用い原料合成例 12 と同様な反応操作を行なうことにより目的の 4-アミノクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 1.4 g を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

- 15  $\delta = 1.57$  (br. s, 2H), 1.8 - 1.9 (m, 1H), 2.1 - 2.2 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.07 (t,  $J = 5 \text{ Hz}$ , 1H), 4.2 - 4.4 (m, 2H), 7.38 (d,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H), 7.48 (d,  $J = 3 \text{ Hz}$ , 1H), 7.56 (dd,  $J = 9 \text{ Hz}$ ,  $J = 3 \text{ Hz}$ , 1H)

原料合成例 28: 4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)クロマン-7-カル

- 20 ボン酸メチルエステル



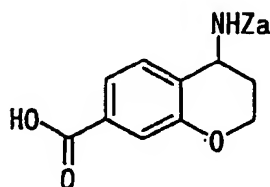
4-アミノクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (1.4 g) およびベンジルオキシカルボニルクロライド (2.0 ml) を用い原料合成例4と同様な反応操作を行なうことにより目的の4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)クロマン-7-カルボン酸メチルエステル 1.9 g を無色結晶として得た。

5 融点 140-142°C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 2.0-2.1 (m, 1H), 2.1-2.3 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.1-4.3 (m, 2H), 4.9-5.1 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.2-7.4 (m, 6H), 7.47 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8 Hz, 1H)

原料合成例29: 4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)クロマン-7-カルボン酸



4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)クロマン-7-カルボン酸メチルエステル (1.9 g) および1規定水酸化ナトリウム (14 ml) を用い原料合成例8と同様な反応操作を行なうことにより目的の4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)クロマン-7-カルボン酸 1.7 g を無色結晶として得た。

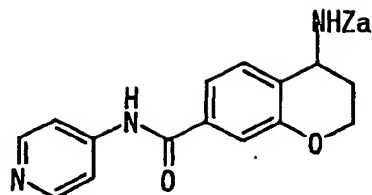
融点 227-228°C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ = 1.9-2.0 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 1H), 4.2-4.3 (m, 2H), 4.8-4.9 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.2-7.5 (m, 8H), 7.88 (d, J = 8 Hz, 1H), 12.93 (br s, 1H)

原料合成例30: 4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-N-(4-ヒリジ

ル)クロマン-7-カルボキサミド



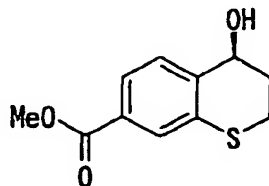
- 4-(ベンジロキシカルボニルアミノ)クロマン-7-カルボン酸 (1.6 g)、塩化チオニル (1.2 ml) および 4-アミノピリジン (480 mg) を  
5 用い原料合成例 7 と同様な反応操作を行なうことにより目的の 4-(ベンジロキシカルボニルアミノ)-N-(4-ピリジル)クロマン-7-カルボキサミド 2.34 g を無色結晶として得た。

融点 226-228°C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

- 10 δ=1.9-2.0 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 4.25-4.35 (m, 2H), 4.8-4.9 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.3-7.4 (m, 7H), 7.47 (d, J=8 Hz, 1H), 7.78 (d, J=6 Hz, 2H), 7.92 (d, J=8 Hz, 1H), 8.46 (d, J=6 Hz, 2H), 10.51 (br. s, 1H)

- 15 原料合成例 31: (S)-4-ヒドロキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル

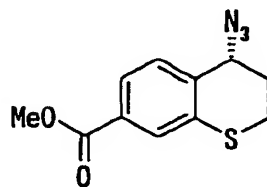


- (R)-5,5-ジフェニル-2-メチル-3,4-プロパノ-1,3,2-オキサザボロリジンの塩化メチレン (160 ml) 溶液に、-20°C でボランメ  
20 チルスルフィド錯体 (2.0 M トルエン溶液、36.0 ml) を加え、同温で 10 分間攪拌した。その後、この溶液に既知の方法により合成した 4-オキシチオ

- クロマン-7-カルボン酸メチルエステル (8.00 g) の塩化メチレン (8.0 ml) 溶液を  $-20^{\circ}\text{C}$  から  $-10^{\circ}\text{C}$  で滴下した。反応溶液を約  $10^{\circ}\text{C}$  まで昇温し、2時間攪拌した後、反応溶液にメタノール (15 ml) と1規定塩酸 (300 ml) を加え、室温で20分間攪拌した。この混合溶液をクロロホルムにて抽出し、  
 5 有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、得られた残渣をクロロホルム-ヘキサンにて再結晶することにより目的の (S)-4-ヒドロキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 7.29 g を無色結晶として得た。

融点  $118-120^{\circ}\text{C}$

- 10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta = 1.95-2.10$  (m, 2H),  $2.90-3.05$  (m, 1H),  $3.10-3.20$  (m, 1H),  $3.82$  (s, 3H),  $4.63$  (q,  $J=4$  Hz, 1H),  $5.57$  (d,  $J=4$  Hz, 1H),  $7.50$  (d,  $J=8$  Hz, 1H),  $7.59$  (s, 1H),  $7.60$  (d,  $J=8$  Hz, 1H)
- 15 原料合成例 32: (R)-4-アジドチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル



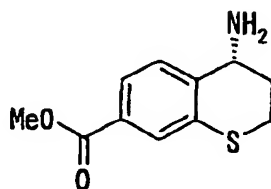
- (S)-4-ヒドロキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (7.00 g)、ジフェニルホスホラジド (17.2 g) および 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン (9.52 g) を用い原料合成例 2 と同様な反応操作を行なうことにより目的の (R)-4-アジドチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステルの粗生成物 7.93 g を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1.95-2.10$  (m, 1H),  $2.25-2.35$  (m, 1H),  $3.$

00-3.10 (m, 1H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 5.04 (t, J=4Hz, 1H), 7.49 (d, J=8Hz, 1H), 7.66 (d, J=8Hz, 1H), 7.68 (s, 1H)

原料合成例33: (R)-4-アミノチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル  
5 テル

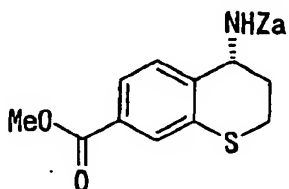


(R)-4-アジドチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステルの粗生成物 (7.93 g) およびトリフェニルホスフィン (12.3 g) を用い原料合成例12と同様な反応操作を行なうことにより目的の (R)-4-  
10 -アミノチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 5.76 g を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  = 1.90-2.05 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.15-3.30 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.90 (t, J=4Hz, 1H), 7.50-7.65 (m, 3H)  
15

原料合成例34: (R)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)チオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル

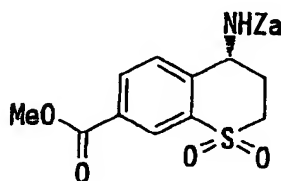


(R)-4-アミノチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (5.70 g) およびベンジルオキシカルボニルクロライド (5.50 ml) を用い原料合成例4と同様な反応操作を行なうことにより目的の (R)-4-(ベンジルオキ  
20

シカルボニルアミノ) チオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 7.35 g  
を無色結晶として得た。

融点 139-140°C

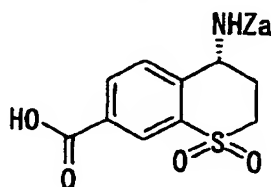
原料合成例 35: (R)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-  
ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル



(R)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) チオクロマン-7-カルボ  
ン酸メチルエステル (7.20 g) と 70% メタクロロ過安息香酸 (15.0  
g) を用い原料合成例 5 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (R)-4-  
10 (ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシチオクロマン-7-  
カルボン酸メチルエステル 7.68 g を無色結晶として得た。

融点 174-175°C

原料合成例 36: (R)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-  
ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸

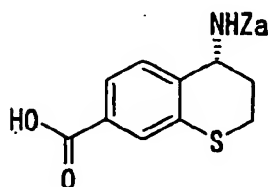


15 (R)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシチオク  
ロマン-7-カルボン酸メチルエステル (7.50 g) と炭酸カリウム (5.3  
3 g) を用い原料合成例 6 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (R)-  
4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシチオクロマン-7-  
20 -カルボン酸 6.54 g を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta = 2.40 - 2.55$  (m, 2H), 3.68 (br. s, 1H), 3.70 - 3.80 (m, 1H), 5.11 (s, 3H), 7.35 - 7.50 (m, 5H), 7.55 (br. s, 1H), 8.13 (d,  $J = 3$  Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 13.54 (br. s, 1H)

- 5 原料合成例 37: (R)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)チオクロマン-7-カルボン酸

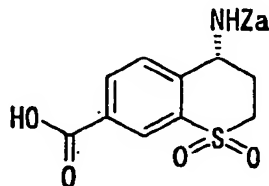


- (R)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)チオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (3.35 g) と炭酸カリウム (2.59 g) を用い原料合成例 6 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (R)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)チオクロマン-7-カルボン酸 3.13 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

- $\delta = 1.95 - 2.15$  (m, 2H), 3.00 - 3.15 (m, 2H), 4.81 (br. q,  $J = 6$  Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 7.30 - 7.40 (m, 6H), 7.58 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 13.02 (s, 1H)

原料合成例 38: (R)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸



20

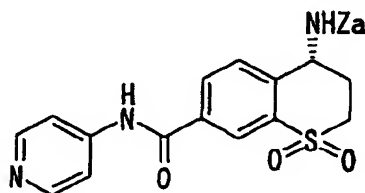
(R)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)チオクロマン-7-カルボ

ン酸 (3.10 g) の酢酸 (100 ml) 溶液にペルオキソホウ素酸ナトリウム  
4水和物 (4.01 g) を加え 50~60℃ で 4 時間攪拌した。反応溶液に水  
(200 ml) を加え、酢酸エチルにより抽出した。得られた有機層を水、飽和  
食塩水により洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し酢酸エ  
チル-ヘキサンにて再結晶することにより目的の (R)-4-(ベンジルオキシ  
カルボニルアミノ)-1,1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸 3.56  
g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  = 2.40-2.55 (m, 2H), 3.68 (br. s, 1H), 3.70  
-3.80 (m, 1H), 5.11 (br. s, 3H), 7.35-7.50  
(m, 6H), 7.55 (br. s, 1H), 8.13 (d,  $J$  = 8 Hz, 1  
H), 8.23 (s, 1H), 13.54 (br. s, 1H)

原料合成例 39: (R)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-  
ジオキシ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド



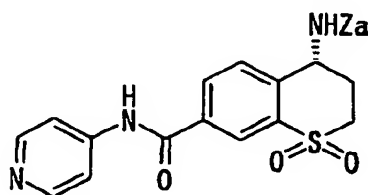
(R)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシチオク  
ロマン-7-カルボン酸 (3.00 g) と 4-アミノピリジン (7.53 mg) の  
アセトニトリル (200 ml) 溶液に、トリエチルアミン (3.23 g) と 2-  
クロロ-1-メチルピリジニウムヨード (6.12 g) を加えた。この混合物  
を加熱環流下 1 時間攪拌した後、反応系を室温まで冷却した。反応溶液に飽和炭  
酸水素ナトリウム水溶液 (250 ml) を加え、酢酸エチルにて抽出して得られ  
た有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウム  
にて乾燥した後、溶媒を減圧下で濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ジイソブ  
ロピルエーテル-ヘキサンにて再結晶することにより目的の (R)-4-(ベン



ジロキシカルボニルアミノ) - 1, 1-ジオキシー-N-(4-ピリジル) チオクロマン-7-カルボキサミド 1. 48 g を淡赤色結晶として得た。

融点 211-213°C (分解)

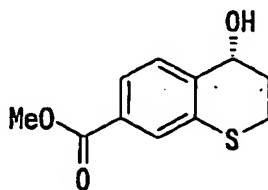
原料合成例 40 : (R) - 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 1, 1-ジオキシー-N-(4-ピリジル) チオクロマン-7-カルボキサミド



(R) - 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 1, 1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸 (3.25 g) と 4-アミノピリジン (8.16 mg) を用い原料合成例 9 と同様な反応操作を行なうことにより目的の (R) - 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 1, 1-ジオキシー-N-(4-ピリジル) チオクロマン-7-カルボキサミド 2.87 g を淡褐色固体として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ = 2.45-2.55 (m, 2H), 3.65-3.85 (m, 2H), 5.12 (br. s, 3H), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.58 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7 Hz, 2H), 8.10-8.25 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7 Hz, 2H), 10.87 (s, 1H)

原料合成例 41 : (R) - 4 - ヒドロキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル



(S) - 5, 5-ジフェニル-2-メチル-3, 4-プロパノ-1, 3; 2-

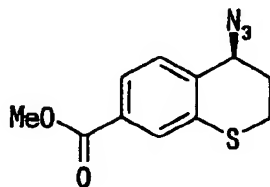
オキサザボロリジン (997 mg) とボランメチルスルフィド錯体 (2.0 M トルエン溶液、36.0 ml) と 4-オキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (8.00 g) を用い原料合成例 31 と同様な反応操作を行なうことにより目的の (R)-4-ヒドロキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 7.01 g を無色結晶として得た。

融点 119-120°C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ = 1.95-2.10 (m, 2H), 2.90-3.05 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.63 (q, J=4 Hz, 1H), 5.57 (d, J=4 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.60 (d, J=8 Hz, 1H)

原料合成例 42: (S)-4-アジドチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル

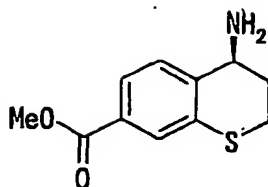


(R)-4-ヒドロキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (6.80 g)、ジフェニルホスホラジド (16.7 g) および 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン (9.23 g) を用い原料合成例 2 と同様な反応操作を行なうことにより目的の (S)-4-アジドチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステルの粗生成物 9.26 g を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ = 1.95-2.10 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 1H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 5.04 (t, J=4 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H)

原料合成例 43 : (S) - 4 - アミノチオクロマン - 7 - カルボン酸メチルエステル

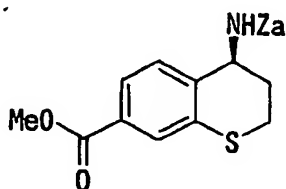


(S) - 4 - アジドチオクロマン - 7 - カルボン酸メチルエステルの粗  
5 生成物 (9.26 g) およびトリフェニルホスフィン (11.9 g) を用  
い原料合成例 12 と同様な反応操作を行なうことにより目的の (S) - 4  
- アミノチオクロマン - 7 - カルボン酸メチルエステル 3.96 g を淡黄色油  
状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

10  $\delta = 1.90 - 2.05$  (m, 2H),  $2.90 - 3.00$  (m, 1H),  $3.15 - 3.30$  (m, 1H),  $3.81$  (s, 3H),  $3.90$  (t,  $J = 4$  Hz, 1H),  $7.50 - 7.65$  (m, 3H)

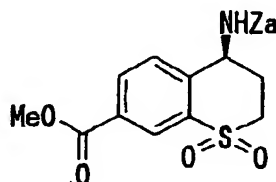
原料合成例 44 : (S) - 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) チオクロマ  
ン - 7 - カルボン酸メチルエステル



15 (S) - 4 - アミノチオクロマン - 7 - カルボン酸メチルエステル (3.80  
g) およびベンジルオキシカルボニルクロライド (3.65 ml) を用い原料合  
成例 4 と同様な反応操作を行なうことにより目的の (S) - 4 - (ベンジルオキ  
シカルボニルアミノ) チオクロマン - 7 - カルボン酸メチルエステル 5.02 g  
20 を無色結晶として得た。

融点  $140 - 141^\circ\text{C}$

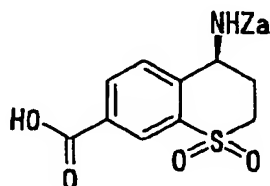
原料合成例 4 5 : (S) - 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 1, 1 - ジオキシチオクロマン - 7 - カルボン酸メチルエステル



(S) - 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) チオクロマン - 7 - カルボン酸メチルエステル (4.90 g) と 70% メタクロロ過安息香酸 (10.2 g) を用い原料合成例 5 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S) - 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 1, 1 - ジオキシチオクロマン - 7 - カルボン酸メチルエステル 5.03 g を無色結晶として得た。

融点 174 - 175 °C

10 原料合成例 4 6 : (S) - 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 1, 1 - ジオキシチオクロマン - 7 - カルボン酸



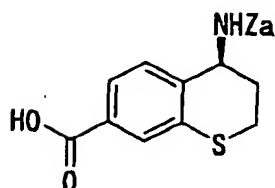
(S) - 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 1, 1 - ジオキシチオクロマン - 7 - カルボン酸メチルエステル (4.80 g) と 1 規定水酸化ナトリウム (24.6 ml) を用い原料合成例 8 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S) - 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 1, 1 - ジオキシチオクロマン - 7 - カルボン酸 4.16 g を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ = 2.40 - 2.55 (m, 2H), 3.68 (br. s, 1H), 3.70 - 3.80 (m, 1H), 5.11 (s, 3H), 7.35 - 7.50 (m, 5H), 7.55 (br. s, 1H), 8.13 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.

2 3 (s, 1 H), 1 3. 5 4 (br. s, 1 H)

原料合成例 4 7 : (S) - 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) チオクロマン  
ン - 7 - カルボン酸

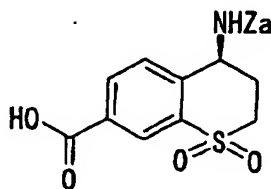


5 (S) - 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) チオクロマン - 7 - カルボ  
ン酸メチルエステル (3. 4 0 g) と炭酸カリウム (2. 6 3 g) を用い原料合  
成例 6 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S) - 4 - (ベンジルオキ  
シカルボニルアミノ) チオクロマン - 7 - カルボン酸 3. 2 0 g を無色結晶とし  
て得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (4 0 0 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  = 1. 9 5 - 2. 1 5 (m, 2 H), 3. 0 0 - 3. 1 5 (m, 2 H), 4.  
8 1 (br. q,  $J$  = 6 Hz, 1 H), 5. 0 9 (s, 2 H), 7. 3 0 - 7.  
4 0 (m, 6 H), 7. 5 8 (d,  $J$  = 8 Hz, 1 H), 7. 6 0 (s, 1 H),  
7. 9 2 (d,  $J$  = 8 Hz, 1 H), 13. 0 2 (s, 1 H)

15 原料合成例 4 8 : (S) - 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 1, 1 -  
ジオキシチオクロマン - 7 - カルボン酸



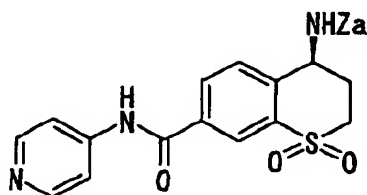
(S) - 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) チオクロマン - 7 - カルボ  
ン酸 (2. 2 0 g) とベルオキシソホウ素ナトリウム 4 水和物 (2. 9 3 g) を用  
20 い原料合成例 3 8 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S) - 4 - (ベ  
ンジルオキシカルボニルアミノ) - 1, 1 - ジオキシチオクロマン - 7 - カルボ

ン酸 2.19 g を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 2.40 - 2.55$  (m, 2H), 3.68 (br. s, 1H), 3.70 - 3.80 (m, 1H), 5.11 (br. s, 3H), 7.35 - 7.50  
5 (m, 6H), 7.55 (br. s, 1H), 8.13 (d,  $J = 3\text{ Hz}$ , 1H), 8.23 (s, 1H), 13.54 (br. s, 1H)

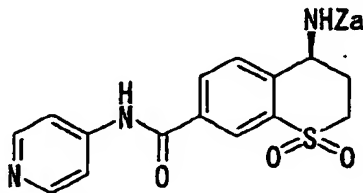
原料合成例 49: (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシー-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド



10 (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸 (1.60 g)、4-アミノピリジン (402 mg)、トリエチルアミン (1.73 g) と 2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨージド (3.27 g) を用い原料合成例 39 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシー-N-  
15 -(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 712 mg を淡赤色結晶として得た。

融点: 211 - 213°C (分解)

原料合成例 50: (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシー-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド



20

(S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシチオク

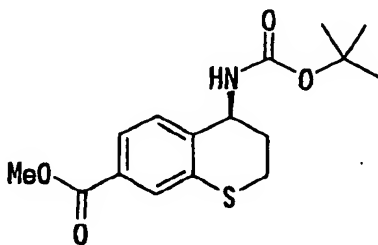
ロマン-7-カルボン酸 (2.10 g) と 4-アミノピリジン (527 mg) を  
 用い原料合成例 9 と同様な反応操作を行なうことにより目的の (S)-4-  
 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -1, 1-ジオキシー-N-(4-ピリジ  
 ル) チオクロマン-7-カルボキサミド 1.05 g を淡褐色固体として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  = 2.45-2.55 (m, 2H), 3.65-3.85 (m, 2H), 5.  
 10-5.15 (m, 3H), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.60 (d,  
 $J$  = 8 Hz, 1H), 7.80 (d,  $J$  = 7 Hz, 2H), 8.10-8.25  
 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.51 (d,  $J$  = 7 Hz, 2H), 1

10 0.87 (s, 1H)

原料合成例 51: (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) チオク  
 ロマン-7-カルボン酸メチルエステル

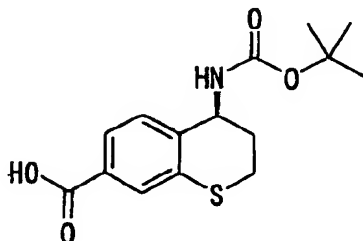


0°C で (S)-4-アミノチオクロマン-7-カルボン酸メチルエス  
 15 テル (4.50 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に炭酸カリウム  
 (3.35 g) の水溶液 (20 ml) を加えた。この混合溶液に同温でジ  
 -tert-ブチルジカルボネート (6.18 g) のテトラヒドロフラン  
 溶液 (20 ml) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応溶液に水 (100  
 ml) を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水  
 20 で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。この溶液の溶媒を  
 留去し、酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶を行うことにより目的の (S)-  
 -4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) チオクロマン-7-カルボン酸  
 メチルエステル 6.11 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1.41$  (s, 9H), 2.00–2.10 (m, 2H), 3.09 (t,  $J = 6\text{ Hz}$ , 2H), 3.82 (s, 3H), 4.70 (br. s, 1H), 7.34 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.48 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.60 (s, 2H)

原料合成例52: (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)チオクロマン-7-カルボン酸



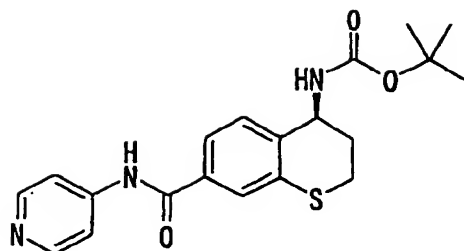
(S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)チオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (5.75 g) と炭酸カリウム (4.91 g) を用い原料合成例6と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)チオクロマン-7-カルボン酸 5.29 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1.42$  (s, 9H), 2.07 (br. s, 2H), 3.09 (t,  $J = 6\text{ Hz}$ , 2H), 4.72 (br. s, 1H), 7.32 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.49 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.59 (s, 2H), 13.00 (s, 1H)

原料合成例53: (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-N-(4-ビリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド



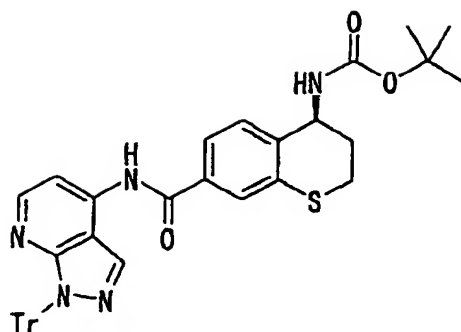


(S) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) チオクロマン - 7 -  
カルボン酸 (1.00 g) と 4 - アミノピリジン (335 mg) のアセトニトリ  
ル溶液 (75 ml) に トリエチルアミン (1.35 ml) と 2 - クロロ - 1 - メ  
5 チルピリジニウムヨード (991 mg) を加え室温で 1 晩攪拌した。反応溶液  
に水を加え酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄  
した後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。この溶液の溶媒を留去し  
た後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノー  
ル) にて精製することにより目的の (S) - 4 - (tert - ブトキシカルボ  
10 ニルアミノ) - N - (4 - ピリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 845  
mg を淡黄色結晶として得た。

 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1.42$  (s, 9H),  $2.08$  (br. s, 2H),  $3.11$  (br. s, 2H),  $4.72$  (br. s, 1H),  $7.35$  (d,  $J=8$  Hz, 1H),  $7.50$  (d,  $J=8$  Hz, 1H),  $7.62$  (d,  $J=8$  Hz, 1H),  $7.68$  (s, 1H),  $7.76$  (d,  $J=5$  Hz, 2H),  $8.46$  (d,  $J=5$  Hz, 2H),  $10.51$  (s, 1H)

原料合成例 54 : (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-N-(1-トリフェニルメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド

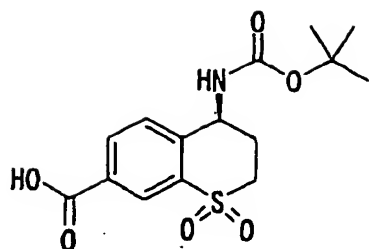


(S)-4-(tert-butoxycarbonylamino)チオクロマン-7-カルボン酸 (500 mg) と既存の方法により合成した4-アミノ-1-トリフェニルメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン (670 mg) と2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード (496 mg) を用い原料合成例53と同様の反応操作を行なうことにより目的の(S)-4-(tert-butoxycarbonylamino)-N-(1-トリフェニルメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド796 mgを淡黄色無定形固体として得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  = 1.42 (s, 9H), 2.06 (br. s, 2H), 3.10 (br. s, 2H), 4.70 (br. s, 1H), 7.11 (d,  $J$  = 7 Hz, 6H), 7.30-7.55 (m, 13H), 7.75 (d,  $J$  = 5 Hz, 1H), 8.53 (d,  $J$  = 5 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.72 (s, 1H)

15 原料合成例55: (S)-4-(tert-butoxycarbonylamino)-1,1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸

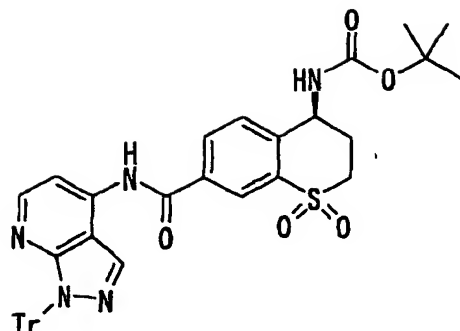


0℃で2KHSO<sub>5</sub>・KHSO<sub>4</sub>・K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5.98g) の水溶液 (25ml) に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (25ml) を加えた後、  
 (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) チオクロマン-7-カル  
 5 ボン酸 (1.00g) のアセトン溶液 (50ml) を同温で滴下した。滴下後、  
 室温で4時間攪拌し、1規定の塩酸 (100ml) を加え反応を終了させた。こ  
 の反応溶液を酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機  
 層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣を酢酸エチル  
 -ヘキサンで再結晶することにより、目的の (S)-4-(tert-ブトキシ  
 10 カルボニルアミノ)-1,1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸 1.24  
 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ=1.44 (s, 9H), 2.44 (br. s, 2H), 3.50-3.80  
 (m, 2H), 5.02 (q, J=6Hz, 1H), 7.52 (d, J=8Hz,  
 15 1H), 7.72 (d, J=8Hz, 1H), 8.15 (d, J=8Hz, 1  
 H), 8.23 (s, 1H), 13.55 (br. s, 1H)

原料合成例56: (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1,  
 1-ジオキシ-N-(1-トリフェニルメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン  
 -4-イル) チオクロマン-7-カルボキサミド



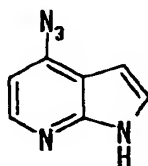
(S)-4-(tert-butoxycarbonylamino)-1,1-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-2H-chromene-7-carboxamide (500 mg) と 4-アミノ-1-トリフェニルメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン (608 mg) と 2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード (450 mg) を用い原料合成例 53 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S)-4-(tert-butoxycarbonylamino)-1,1-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-2H-chromene-7-carboxamide (633 mg) を淡黄色無定形固体として得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  = 1.44 (s, 9H), 2.47 (br. s, 2H), 3.71 (br. s, 2H), 5.00 (br. s, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 7 Hz, 6H), 7.35-7.40 (m, 9H), 7.52 (d,  $J$  = 7 Hz, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 5 Hz, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 10 Hz, 1H), 8.11

15 (d,  $J$  = 7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.57 (d,  $J$  = 5 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 11.01 (s, 1H)

原料合成例 57 : 4-アジド-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン



既存の方法により得られる、4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(16.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(150ml)溶液に、アジ化ナトリウム(10.2g)と塩化アンモニウム(8.40g)を加え、10  
0℃で8時間攪拌した。反応溶液を室温まで戻し、水(300ml)を加え酢酸  
5 エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより目的の4-アジド-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン11.3gを褐色の固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ = 6.45 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5 Hz, 1H),  
10 7.45 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5 Hz, 1H), 1  
1.85 (s, 1H)

原料合成例58: 4-アミノ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]ピロロ[2,3-b]ピリジン



15 0℃で4-アジド-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(10.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(75ml)溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(16.4ml)と2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロライド(12.6g)を加え、室温で5時間攪拌した。その後、反応溶液に水(300ml)を加え酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。この  
20 溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより4-アジド-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]ピロロ[2,3-b]ピリジンの粗生成物18.2gを得た。

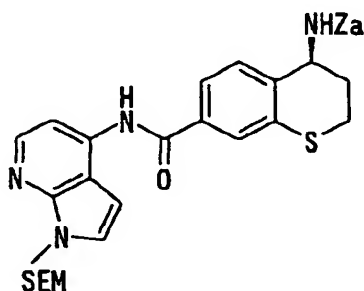
得られた4-アジド-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]ピロロ[2,3-b]ピリジンの粗生成物をイソプロピルアルコール(150ml)

に溶解し、室温で水素化ホウ素ナトリウム (2.35 g) をゆっくり加えた。反応溶液を室温で6時間攪拌した後、水 (200 ml) を加え、酢酸エチルにて抽出を行った。得られた有機層を水、飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した後、酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶することにより目的の4-アミノ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]ピロロ[2,3-b]ピリジン1.2.2 gを淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  = -0.09 (s, 9H), 0.81 (t,  $J$  = 8 Hz, 2H), 3.47 (t,  $J$  = 8 Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.19 (d,  $J$  = 5 Hz, 1H), 6.20 (s, 2H), 6.56 (d,  $J$  = 4 Hz, 1H), 7.19 (d,  $J$  = 4 Hz, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 5 Hz, 1H)

原料合成例 59: (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-N-{1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル}チオクロマン-7-カルボキサミド



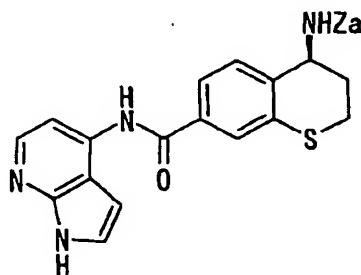
4-アミノ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]ピロロ[2,3-b]ピリジン (1.32 g) のテトラヒドロフラン溶液にn-ブチルリチウム (1.59 M, 3.17 ml) を滴下し、同温で15分間攪拌した。この溶液に0°Cで原料合成例9と同様の反応操作を行なうことにより得た(S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)チオクロマン-7-カルボン酸クロライド (4.20 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) を滴下した。反

5 応溶液を室温で5時間攪拌した後、水(100ml)を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製することにより目的の(S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-N-{1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル}チオクロマン-7-カルボキサミド1.06gを淡褐色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

10  $\delta = -0.09$  (s, 9H), 0.81 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 2.13 (br. s, 2H), 3.14 (br. s, 2H), 3.51 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 4.83 (br. s, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.35-7.45 (m, 6H), 7.54 (br. s, 1H), 7.60-7.75 (m, 3H), 7.96 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 8.21 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 10.42 (s, 1H)

15 原料合成例60: (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド



20 (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-N-{1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル}チオクロマン-7-カルボキサミド(1.02g)に4規定塩酸ジオキサン溶液(30ml)を加え、室温で6時間攪拌した。反応溶液に水(100ml)を加え、反応溶液がアルカリ性を示すまで、炭酸カリウムを加えた。この懸濁液を

0℃で30分間静置し、析出した結晶を濾取することにより (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-N-(1-ヒドロキシメチルピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミドの粗生成物を766mg得た。

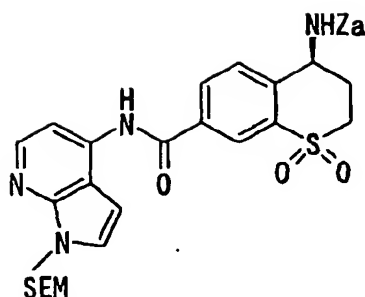
- 5 得られた (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-N-(1-ヒドロキシメチルピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド (766mg) をメタノール (10ml) とテトラヒドロフラン (20ml) に溶解し、酢酸ナトリウム (5.00g) の水溶液 (30ml) を加えた。この反応液を還流下で5時間攪拌し、室温に戻した後、水 (100ml) を加えた。析出した結晶を濾取することにより、目的の (S)-4-(ベン
- 10 ジルオキシカルボニルアミノ)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド 504mg を淡黄色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

- 15  $\delta$  = 2.23 (br. q,  $J$  = 6Hz, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 4.93 (br. q,  $J$  = 6Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.35-7.55 (m, 7H), 7.71 (d,  $J$  = 5Hz, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 9Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.05 (d,  $J$  = 8Hz, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 5Hz, 1H), 10.4
- 20 3 (s, 1H), 11.69 (br. s, 1H)

原料合成例61: (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシー-N-{1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル}チオクロマン-7-カルボキサミド



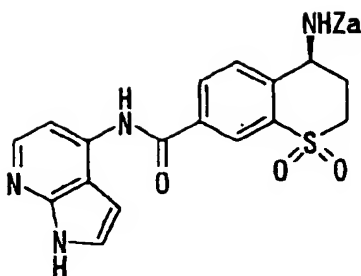


4-アミノ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]ピロロ[2,  
3-b]ピリジン(762mg)と(S)-4-(ベンジルオキシカルボニルア  
ミノ)-1,1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸(1.09g)を用い  
5 原料合成例9と同様の反応操作を行なうことにより目的の(S)-4-(ベンジ  
ルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシーN-{1-[2-(トリメチ  
ルシリル)エトキシメチル]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル}チオクロ  
マン-7-カルボキサミド840mgを淡黄色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

10  $\delta = -0.09$  (s, 9H), 0.83 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 2.40-  
2.50 (m, 2H), 3.52 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 3.60-3.8  
5 (m, 2H), 5.14 (s, 3H), 5.63 (s, 2H), 6.81  
(s, 1H), 7.35-7.45 (m, 5H), 7.50-7.65 (m, 2  
H), 7.67 (d,  $J=4\text{Hz}$ , 1H), 8.15-8.25 (m, 3H),  
15 8.41 (s, 1H), 10.79 (s, 1H)

原料合成例62: (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-  
ジオキシーN-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)チオクロマ  
ン-7-カルボキサミド

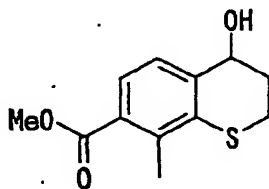


(S)-4-(ベンジロキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシー-N-{1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル}チオクロマン-7-カルボキサミド(835mg)と4規定塩酸ジオキサ(20ml)および酢酸ナトリウム(5.00g)を用い原料合成例60と同様の反応操作を行なうことにより目的の(S)-4-(ベンジロキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシー-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド513mgを淡黄色無定形固体として得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  = 2.45-2.55 (m, 2H), 3.60-3.75 (m, 2H), 5.13 (s, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.30-7.50 (m, 6H), 7.59 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 8.10-8.25 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 11.64 (s, 1H)

15 原料合成例63: 4-ヒドロキシー-8-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル



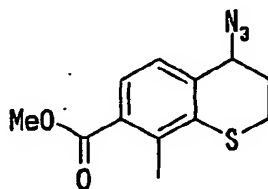
既知の方法(Ger. Offen. DE 19532312 A16 WO 9709327 A1)により合成した8-メチル-4-オキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル(3.00g)と水素化ホウ素ナトリウム(48

0 mg) を用い原料合成例 1 と同様の反応操作を行なうことにより目的の 4-ヒドロキシ-8-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 3.02 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

5  $\delta = 1.90 - 2.10$  (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.95 - 3.05 (m, 1H), 3.10 - 3.20 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.62 (br. s, 1H), 5.51 (d,  $J = 5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.33 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.40 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H)

原料合成例 64: 4-アジド-8-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチル  
10 エステル

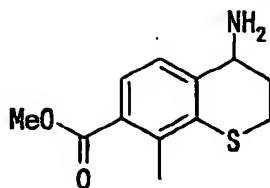


4-ヒドロキシ-8-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (3.00 g) とジフェニルホスホリルアジド (6.93 g) と 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデセン (3.83 g) を用い原料合成例 2 と同様の  
15 反応操作を行なうことにより目的の 4-アジド-8-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステルの粗生成物 3.35 g を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

20  $\delta = 1.85 - 2.00$  (m, 1H), 2.20 - 2.30 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.00 - 3.20 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 5.03 (br. s, 1H), 7.29 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.43 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H)

原料合成例 65: 4-アミノ-8-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチル  
エステル

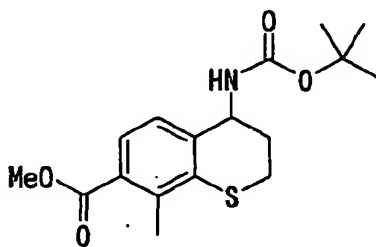


4-アジド-8-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステルの粗生成物 (3.35 g) とトリフェニルホスフィン (4.95 g) を用い原料合成例 12 と同様の反応操作を行なうことにより目的の4-アミノ-8-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 2.60 g を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  = 1.85–2.00 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.90–3.00 (m, 1H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (t,  $J$  = 5 Hz, 1H), 7.33 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H)

原料合成例 66 : 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル



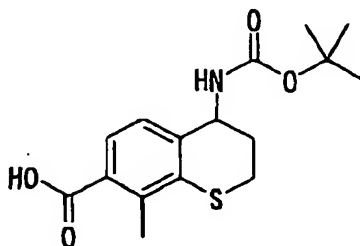
4-アミノ-8-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (2.60 g) と炭酸カリウム (1.80 g) とジ-tert-ブチルジカルボネート (3.36 g) を用い原料合成例 51 と同様の反応操作を行なうことにより目的の4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 2.73 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  = 1.42 (s, 9H), 2.02 (br. s, 2H), 2.34 (s, 3

H), 3.08 (br. t,  $J=7$  Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.70 (br. s, 1H), 7.17 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J=8$  Hz, 1H)

原料合成例 67 : 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-メチルチオクロマン-7-カルボン酸

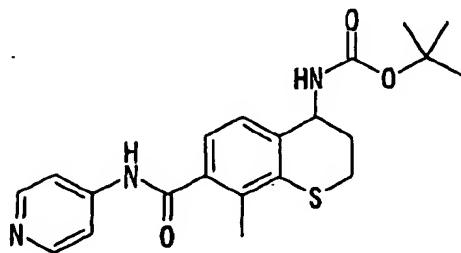


4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (2.70 g) と炭酸カリウム (4.42 g) を用い原料合成例 6 と同様の反応操作を行なうことにより目的の 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-メチルチオクロマン-7-カルボン酸 1.80 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta=1.42$  (s, 9H), 2.02 (br. s, 2H), 2.37 (s, 3H), 3.07 (br. s, 2H), 4.70 (br. s, 1H), 7.15 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.35-7.50 (m, 2H), 12.91 (s, 1H)

原料合成例 68 : 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-メチル-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド

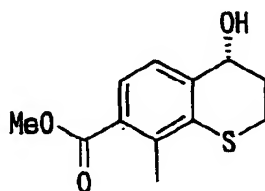


4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-メチルチオクロマン-7-  
 5 カルボン酸(400mg)と4-アミノピリジン(91.9mg)と2-  
 クロロ-1-メチルピリジニウムヨード(474mg)を用い原料合成例5  
 3と同様の反応操作を行なうことにより目的の4-(tert-ブトキシカルボ  
 ニルアミノ)-8-メチル-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキ  
 サミド1.80gを無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$ =1.42 (s, 9H), 2.03 (br. s, 2H), 2.19 (s, 3  
 H), 3.10 (br. s, 2H), 4.71 (br. s, 1H), 7.15-  
 10 7.20 (m, 2H), 7.45 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (d,  $J$   
 =6Hz, 2H), 8.45 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 2H), 10.69 (s, 1  
 H)

原料合成例69: (R)-4-ヒドロキシ-8-メチルチオクロマン-7-カル  
 ボン酸メチルエステル



15

8-メチル-4-オキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル(22.  
 0g)と(S)-5,5-ジフェニル-2-メチル-3,4-プロパノ-1,3,  
 2-オキサザボロリジン(1.0Mトルエン溶液, 9.32ml)とボランメチ  
 ルスルフィド錯体(2.0Mトルエン溶液, 93.2ml)を用い原料合成例3  
 20 1と同様の反応操作を行なうことにより目的の(R)-4-ヒドロキシ-8-メ  
 チルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル20.7gを無色結晶として  
 得た。

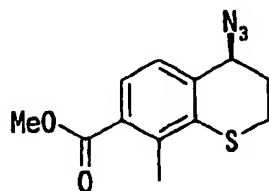
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$ =1.90-2.10 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.95-3.

0.5 (m, 1H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.81 (s, 3H),  
 4.62 (br. s, 1H), 5.51 (d, J=5 Hz, 1H), 7.33  
 (d, J=8 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8 Hz, 1H)

原料合成例 70: (S)-4-アジド-8-メチルチオクロマン-7-カルボン

5 酸メチルエステル

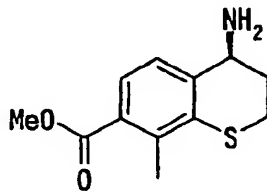


(R)-4-ヒドロキシ-8-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエ  
 ステル (5.00 g) とジフェニルホスホリルアジド (11.6 g) と 1, 8-  
 ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデセン (6.41 g) を用い原料合成例 2 と  
 10 同様の反応操作を行なうことにより目的の (S)-4-アジド-8-メチルチオ  
 クロマン-7-カルボン酸メチルエステルの粗生成物 7.81 g を淡黄色油状物  
 質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  = 1.85–2.00 (m, 1H), 2.20–2.30 (m, 1H), 2.  
 15 33 (s, 3H), 3.00–3.20 (m, 2H), 3.82 (s, 3H),  
 5.03 (br. s, 1H), 7.29 (d, J=8 Hz, 1H), 7.43  
 (d, J=8 Hz, 1H)

原料合成例 71: (S)-4-アミノ-8-メチルチオクロマン-7-カルボン  
 酸メチルエステル



20

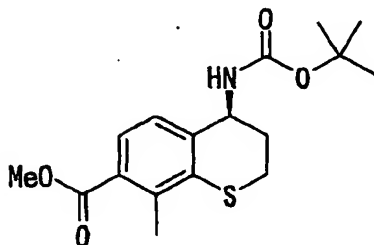
(S)-4-アジド-8-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステ

ルの粗生成物 (7.81 g) とトリフェニルホスフィン (8.25 g) を用い原料合成例 12 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S) - 4 - アミノ - 8 - メチルチオクロマン - 7 - カルボン酸メチルエステル 4.53 g を黄色油状物質として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1.85 - 2.00$  (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.90 - 3.00 (m, 1H), 3.15 - 3.25 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (t,  $J = 5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.33 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.37 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H)

10 原料合成例 72 : (S) - 4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 8 - メチルチオクロマン - 7 - カルボン酸メチルエステル



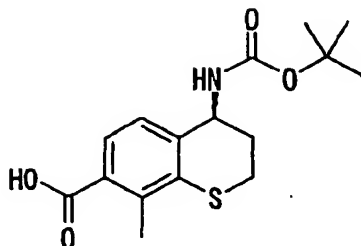
(S) - 4 - アミノ - 8 - メチルチオクロマン - 7 - カルボン酸メチルエステル (4.50 g) と炭酸カリウム (3.14 g) とジ-tert-ブチルジカルボネート (5.80 g) を用い原料合成例 51 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S) - 4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 8 - メチルチオクロマン - 7 - カルボン酸メチルエステル 5.04 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

20  $\delta = 1.42$  (s, 9H), 2.02 (br. s, 2H), 2.34 (s, 3H), 3.08 (br. t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 2H), 3.81 (s, 3H), 4.70 (br. s, 1H), 7.17 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.40 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.47 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H)



原料合成例 73 : (S) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 8 -  
メチルチオクロマン - 7 - カルボン酸

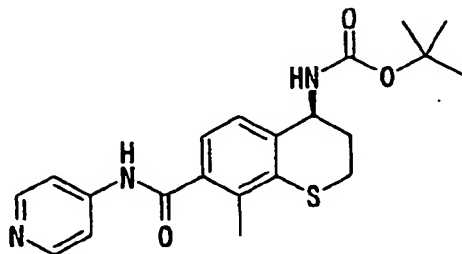


(S) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 8 - メチルチオクロ  
5 マン - 7 - カルボン酸メチルエステル (5.00 g) と炭酸カリウム (6.  
13 g) を用い原料合成例 6 と同様の反応操作を行なうことにより目的の  
(S) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 8 - メチルチオクロマ  
ン - 7 - カルボン酸 4.06 g を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

10  $\delta = 1.42$  (s, 9H), 2.02 (br. s, 2H), 2.37 (s, 3  
H), 3.07 (br. s, 2H), 4.70 (br. s, 1H), 7.15  
(d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.35 - 7.50 (m, 2H), 12.91 (s,  
1H)

原料合成例 74 : (S) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 8 -  
15 メチル - N - (4 - ピリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド



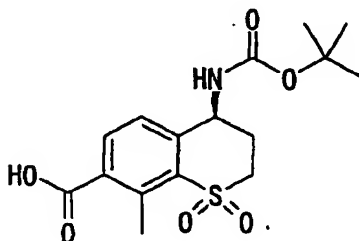
(S) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 8 - メチルチオクロ  
マン - 7 - カルボン酸 (2.00 g) と 4 - アミノピリジン (582 mg)  
と 2 - クロロ - 1 - メチルピリジニウムヨード (2.37 g) を用い原料合

成例 53 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-メチル-N-(4-ビリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1.86 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

5  $\delta = 1.43$  (s, 9H), 2.04 (br. s, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.11 (br. s, 2H), 4.72 (br. s, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.47 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J=6$  Hz, 2H), 8.46 (d,  $J=6$  Hz, 2H), 10.71 (s, 1H)

10 原料合成例 75 : (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-メチル-1,1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸



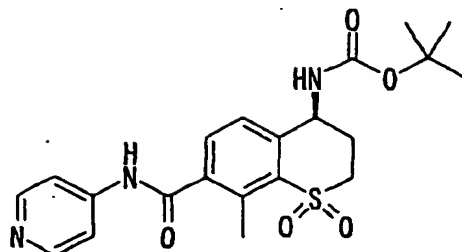
(S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-メチルチオクロマン-7-カルボン酸 (2.00 g) と  $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$  (11.4 g) を用い原料合成例 55 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-メチル-1,1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸 2.27 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

20  $\delta = 1.43$  (s, 9H), 2.35 (br. s, 2H), 2.75 (s, 3H), 3.67 (br. s, 2H), 4.92 (br. q,  $J=6$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J=9$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 13.40 (br. s, 1H)

原料合成例 76 : (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-

メチル-1, 1-ジオキシ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキ  
 サミド

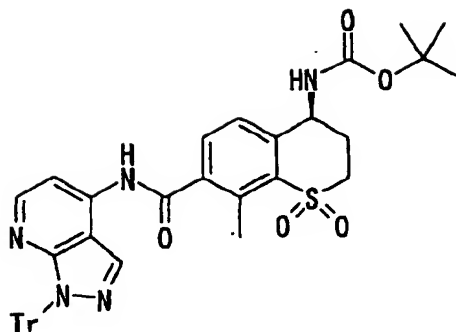


(S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-メチル-1, 1-  
 5 ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸 (1.50 g) と 4-アミノピリ  
 ジン (398 mg) と 2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード (1.4  
 0 g) を用い原料合成例 53 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S)  
 -4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-メチル-1, 1-ジオキ  
 シ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 735 mg を無色  
 10 結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  = 1.44 (s, 9H), 2.37 (br. s, 2H), 2.67 (s, 3  
 H), 3.65-3.75 (m, 2H), 4.96 (br. q,  $J$  = 6 Hz, 1  
 H), 7.34 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 3H),  
 15 7.77 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H), 8.49 (d,  $J$  = 6 Hz, 1H), 10.  
 90 (s, 1H)

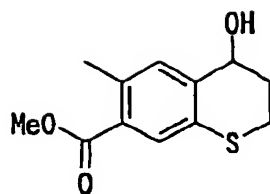
原料合成例 77: (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-  
 メチル-1, 1-ジオキシ-N-(1-トリフェニルメチルピラゾロ [3, 4-  
 b] ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド



(S) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 8 - メチル - 1, 1 - ジオキシチオクロマン - 7 - カルボン酸 (100 mg) と 4 - アミノ - 1 - トリフェニルメチルピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン (106 mg) と 2 - クロロ - 1 - メチルピリジニウムヨード (89.9 mg) を用い原料合成例 53 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 8 - メチル - 1, 1 - ジオキシ - N - (1 - トリフェニルメチルピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 145 mg を淡黄色無定形固体として得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  = 1.42 (s, 9H), 2.34 (br. s, 2H), 2.59 (s, 3H), 3.68 (br. s, 2H), 4.91 (br. s, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 6 Hz, 6H), 7.30 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.33–7.40 (m, 9H), 7.63 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 4 Hz, 1H), 8.54 (d,  $J$  = 5 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 11.07 (s, 1H)

原料合成例 78 : 4-ヒドロキシ-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル

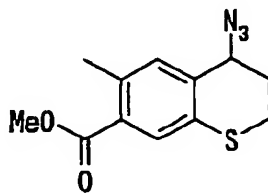


既存の方法に従い合成した、6-メチル-4-オキシチオクロマン-7-カル  
ボン酸メチルエステル (3.00 g) と水素化ホウ素ナトリウム (480 mg)  
を用い原料合成例1と同様の反応操作を行なうことにより目的の4-ヒドロキシ  
5 -6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 3.03 g を淡黄  
色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta = 2.05 - 2.15$  (m, 2H), 2.30 - 2.40 (m, 1H), 2.  
53 (s, 3H), 2.85 - 2.95 (m, 1H), 3.25 - 3.35 (m,  
10 1H), 3.88 (s, 3H), 4.79 (br. s, 1H), 7.24 (s,  
1H), 7.71 (s, 1H)

原料合成例79: 4-アジド-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチル  
エステル



15 4-ヒドロキシ-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル  
(3.00 g) とジフェニルホスホリルアジド (6.93 g) と1,8-ジアザ  
ビシクロ[5.4.0]ウンデセン (3.83 g) を用い原料合成例2と同様の  
反応操作を行なうことにより目的の4-アジド-6-メチルチオクロマン-7-  
カルボン酸メチルエステルの粗生成物 5.05 g を淡黄色油状物質として得た。

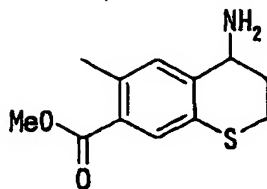
20  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta = 2.00 - 2.15$  (m, 1H), 2.30 - 2.35 (m, 1H), 2.

5 2 (s, 3H), 2.80–2.90 (m, 1H), 3.25–3.35 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.60 (br. s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.71 (s, 1H)

原料合成例 80 : 4-アミノ-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチル

5 エステル



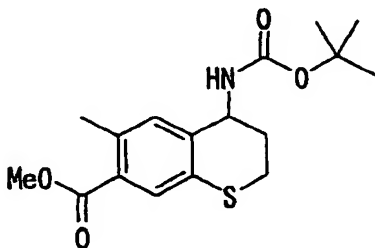
4-アジド-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステルの粗生成物 (5.05 g) とトリフェニルホスフィン (4.95 g) を用い原料合成例 12 と同様の反応操作を行なうことにより目的の4-アミノ-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 2.26 g を黄色油状物質として得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta = 1.51$  (s, 2H), 2.05–2.15 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.90–3.00 (m, 1H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.00 (t,  $J = 4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.17 (s, 1H), 7.68 (s, 1H)

15 H), 7.68 (s, 1H)

原料合成例 81 : 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル

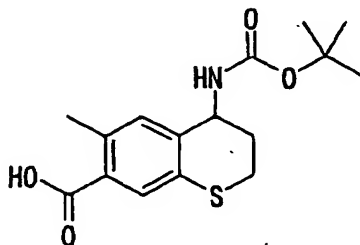


4-アミノ-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (2.25 g) と炭酸カリウム (1.57 g) とジ-tert-ブチルジ

カルボネート (2.90 g) を用い原料合成例 51 と同様の反応操作を行なうことにより目的の 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 2.86 g を無色結晶として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

5    δ = 1.43 (s, 9H), 2.05 (br. t, J = 6 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.07 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.66 (br. s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H)

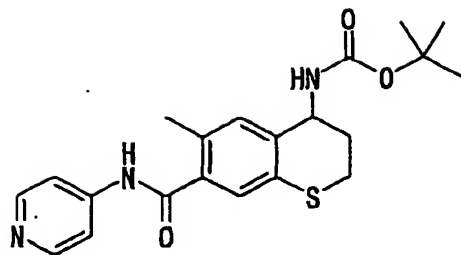
原料合成例 82: 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸  
 10



4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (2.80 g) と炭酸カリウム (3.44 g) を用い原料合成例 6 と同様の反応操作を行なうことにより目的の 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸 2.41 g を無色結晶として得た。

15    <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
      δ = 1.43 (s, 9H), 2.04 (br. s, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.06 (br. s, 2H), 4.66 (br. s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.44 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 12.86 (s, 1H)  
 20

原料合成例 83: 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチル-N-(4-ビリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド

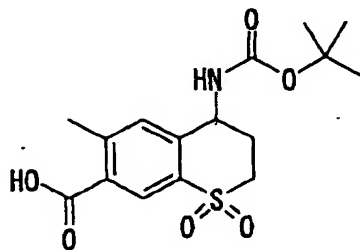


4-(tert-butoxycarbonylamino)-6-methylthiochroman-7-carboxamide (1.00 g) と 4-アミノピリジン (321 mg) と 2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード (949 mg) を用い原料合成例 53 と同様の反応操作を行なうことにより目的の 4-(tert-butoxycarbonylamino)-6-methyl-N-(4-pyridyl)thiochroman-7-carboxamide 834 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta = 1.44$  (s, 9H), 2.06 (br. s, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.08 (br. s, 2H), 4.67 (br. s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.46 (d,  $J=8\text{ Hz}$ , 1H), 7.69 (d,  $J=6\text{ Hz}$ , 2H), 8.46 (d,  $J=6\text{ Hz}$ , 2H), 10.65 (s, 1H)

原料合成例 84 : 4-(tert-butoxycarbonylamino)-6-methyl-1,1-dioxo-6-methylthiochroman-7-carboxylic acid



4-(tert-butoxycarbonylamino)-6-methylthiochroman-7-carboxylic acid (1.00 g) と  $2\text{ KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$  (5.72 g) を用い原料合成例 55 と同様の反応操作を行なうことにより目的の 4

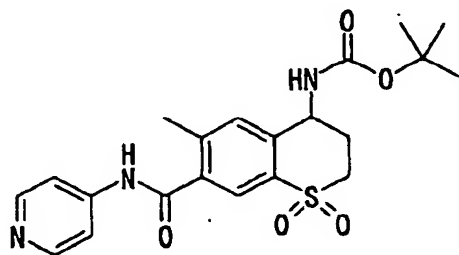


— (tert-ブトキシカルボニルアミノ) — 6-メチル-1, 1-ジオキシチ  
オクロマン-7-カルボン酸 1.03 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1.44$  (s, 9H), 2.41 (br. s, 2H), 2.57 (s, 3H),  
5 3.55–3.75 (m, 2H), 4.96 (br. s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H),  
13.37 (br. s, 1H)

原料合成例 85: 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) — 6-メチル-  
1, 1-ジオキシ-N-(4-ビリジル) チオクロマン-7-カルボキサミド



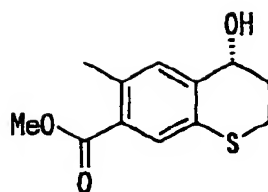
10

4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) — 6-メチル-1, 1-ジオキ  
シチオクロマン-7-カルボン酸 (950 mg) と 4-アミノビリジン (2  
77 mg) と 2-クロロ-1-メチルビリジニウムヨード (820 mg) を  
用い原料合成例 53 と同様の反応操作を行なうことにより目的の 4-(tert-  
15-ブトキシカルボニルアミノ) — 6-メチル-1, 1-ジオキシ-N-(4-ビ  
リジル) チオクロマン-7-カルボキサミド 708 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1.45$  (s, 9H), 2.40–2.55 (m, 2H), 2.43 (s,  
3H), 3.66 (br. s, 2H), 4.95 (br. s, 1H), 7.31  
20 (s, 1H), 7.65–7.75 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 8.  
49 (d,  $J = 5$  Hz, 2H), 10.91 (s, 1H)

原料合成例 86: (R) — 4-ヒドロキシ-6-メチルチオクロマン-7-カル  
ボン酸メチルエステル

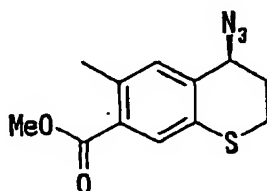


4-オキシ-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (9. 90 g) と (S)-5,5-ジフェニル-2-メチル-3,4-プロパノ-1,3,2-オキサザボロリジン (1.0 M トルエン溶液, 4.19 ml) とボランメチルスルフィド錯体 (2.0 M トルエン溶液, 31.4 ml) を用い原料合成例 31 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (R)-4-ヒドロキシ-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 8.20 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

10  $\delta = 1.90-2.10$  (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.59 (br. s, 1H), 5.51 (d,  $J=5$  Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.49 (s, 1H)

原料合成例 87: (S)-4-アジド-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル



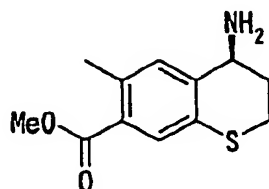
(R)-4-ヒドロキシ-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (8.00 g) とジフェニルホスホリルアジド (18.5 g) と 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン (10.2 g) を用い原料合成例 2 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S)-4-アジド-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステルの粗生成物 10.6 g を黄色油状物質

として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta = 2.00-2.10$  (m, 1H),  $2.25-2.35$  (m, 1H),  $2.52$  (s, 3H),  $2.80-2.90$  (m, 1H),  $3.20-3.30$  (m, 1H),  $3.86$  (s, 3H),  $4.60$  (br. s, 1H),  $7.07$  (s, 1H),  $7.71$  (s, 1H)

原料合成例 88 : (S)-4-アミノ-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル

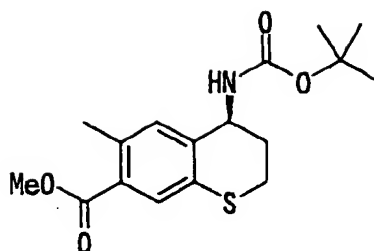


- 10 (S)-4-アジド-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステルの粗生成物 (10.6 g) とトリフェニルホスフィン (13.2 g) を用い原料合成例 12 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S)-4-アミノ-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 8.12 g を黄色油状物質として得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta = 1.56$  (s, 2H),  $2.05-2.15$  (m, 2H),  $2.53$  (s, 3H),  $2.90-3.00$  (m, 1H),  $3.20-3.30$  (m, 1H),  $3.86$  (s, 3H),  $4.02$  (t,  $J=4\text{Hz}$ , 1H),  $7.19$  (s, 1H),  $7.70$  (s, 1H)

- 20 原料合成例 89 : (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル

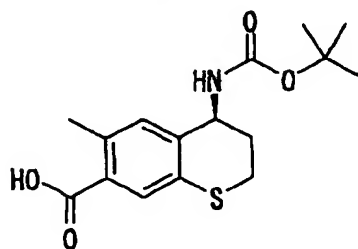


(S)-4-アミノ-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチル  
 エステル (8.12 g) と炭酸カリウム (5.68 g) とジ-tert-  
 ブチルジカルボネート (10.5 g) を用い原料合成例 51 と同様の反応操  
 5 作を行なうことにより目的の (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミ  
 ノ)-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 8.23 g を無  
 色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  = 1.41 (s, 9H), 2.03 (br. s, 2H), 2.40 (s, 3  
 10 H), 3.06 (br. s, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.65 (br.  
 s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.44 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.  
 49 (s, 1H)

原料合成例 90: (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-  
 メチルチオクロマン-7-カルボン酸



15

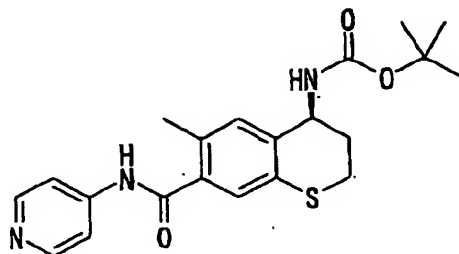
(S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチルチオクロ  
 マン-7-カルボン酸メチルエステル (8.10 g) と炭酸カリウム (9.  
 94 g) を用い原料合成例 6 と同様の反応操作を行なうことにより目的の  
 (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチルチオクロマ

ン-7-カルボン酸 6.05 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1.42$  (s, 9H), 2.03 (br. s, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.05 (br. s, 2H), 4.65 (br. s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.42 (d,  $J = 6$  Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 12.85 (br. s, 1H)

原料合成例 91: (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチル-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド

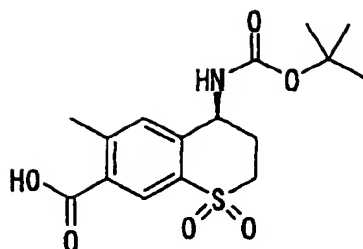


10 (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸 (1.00 g) と 4-アミノピリジン (321 mg) と 2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード (949 mg) を用い原料合成例 53 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチル-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1.08 g を淡褐色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1.43$  (s, 9H), 2.05 (br. s, 2H), 2.28 (s, 3H), 3.07 (br. s, 2H), 4.65 (br. s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.45 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 6$  Hz, 2H), 8.44 (d,  $J = 6$  Hz, 2H), 10.64 (s, 1H)

原料合成例 92: (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチル-1,1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸

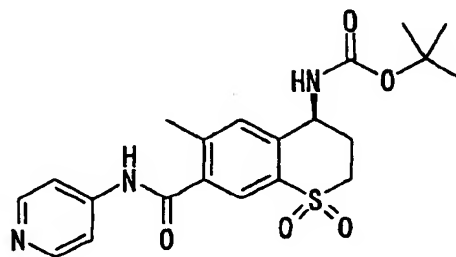


(S)-4-(tert-butoxycarbonylamino)-6-methylchlorochroman-7-carboxylic acid (2.00 g) and  $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$  (11.4 g) were used as starting materials in the same reaction operation as in Example 55 to obtain the purpose (S)-4-(tert-butoxycarbonylamino)-6-methyl-1,1-dioxo-7-chlorochroman-7-carboxylic acid 2.24 g as a colorless crystal.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta = 1.44$  (s, 9H), 2.40 (br. s, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.55–3.75 (m, 2H), 4.95 (br. s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.67 (d,  $J=9\text{ Hz}$ , 1H), 8.14 (s, 1H), 13.35 (br. s, 1H)

Starting material Example 93: (S)-4-(tert-butoxycarbonylamino)-6-methyl-1,1-dioxo-N-(4-pyridyl)chlorochroman-7-carboxamide



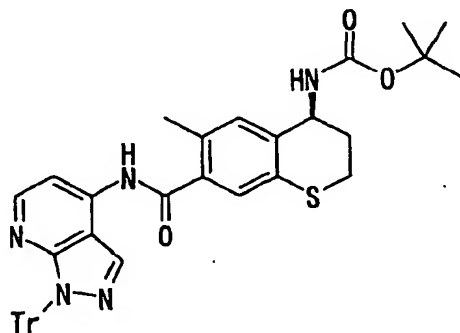
(S)-4-(tert-butoxycarbonylamino)-6-methyl-1,1-dioxo-N-(4-pyridyl)chlorochroman-7-carboxamide (750 mg) and 4-aminopyridine (218 mg) and 2-chloro-1-methylpyridinium yodide (646 mg) were used as starting materials in the same reaction operation as in Example 53 to obtain the purpose (S)

ー4ー (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -6-メチル-1,1-ジオキ  
シ-N-(4-ピリジル) チオクロマン-7-カルボキサミド 836 mg を淡黄  
色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

5  $\delta = 1.44$  (s, 9H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.67 (br. s, 2H), 4.95 (br. s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.65-7.75 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 8.48 (d,  $J = 6$  Hz, 2H), 10.90 (s, 1H)

原料合成例 94: (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) -6-  
10 -メチル-N-(1-トリフェニルメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-  
イル) チオクロマン-7-カルボキサミド

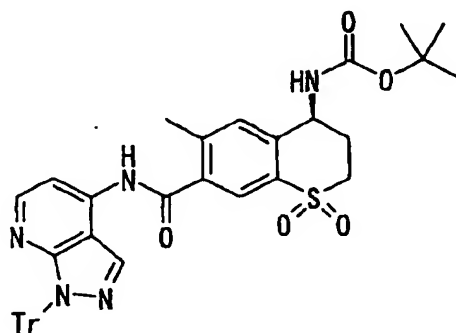


(S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) -6-メチルチオクロ  
マン-7-カルボン酸 (500 mg) と 4-アミノ-1-トリフェニルメチルピ  
15 ラゾロ [3, 4-b] ピリジン (641 mg) と 2-クロロ-1-メチルピリジ  
ニウムヨード (474 mg) を用い原料合成例 53 と同様の反応操作を行なう  
ことにより目的の (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) -6-  
メチル-N-(1-トリフェニルメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-  
イル) チオクロマン-7-カルボキサミド 767 mg を淡黄色無定形固体として  
20 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1.42$  (s, 9H), 1.95–2.05 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.05 (br. s, 2H), 4.64 (br. s, 1H), 7.05–7.15 (m, 8H), 7.35–7.45 (m, 10H), 7.88 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.84 (s, 1H)

原料合成例 95: (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチル-1,1-ジオキシ-N-(1-トリフェニルメチルピラソロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド



(S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチル-1,1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸 (500 mg) と 4-アミノ-1-トリフェニルメチルピラソロ[3,4-b]ピリジン (530 mg) と 2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード (431 mg) を用い原料合成例 53 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチル-1,1-ジオキシ-N-(1-トリフェニルメチルピラソロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド 706 mg を淡黄色無定形固体として得た。

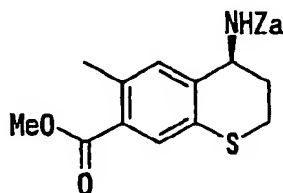
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1.43$  (s, 9H), 2.30–2.40 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 3.64 (br. s, 2H), 4.91 (br. s, 1H), 7.05–7.15 (m, 6H), 7.28 (s, 1H), 7.30–7.40 (m, 9



H), 7.69 (d, J=8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.88 (d, J=5 Hz, 1H), 8.54 (d, J=5 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 11.94 (s, 1H)

原料合成例 96 : (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル

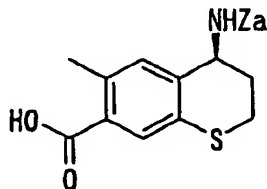


(S)-4-アミノ-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (1.20 g) およびベンジルオキシカルボニルクロライド (0.87 ml) を用い原料合成例 4 と同様な反応操作を行なうことにより目的の (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 1.74 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  = 2.08 (br. s, 2H), 2.39 (s, 3H), 3.06 (br. s, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.74 (br. q, J=7 Hz, 1H), 5.07 (d, J=18 Hz, 1H), 5.10 (d, J=18 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.49 (s, 1H), 7.89 (d, J=9 Hz, 1H)

原料合成例 97 : (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸



(S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-メチルチオクロマン

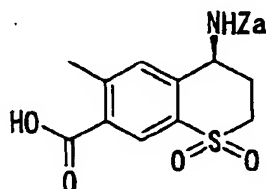
ー7-カルボン酸メチルエステル (1.70 g) と炭酸カリウム (1.26 g) を用い原料合成例6と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸 1.54 g を無色結晶として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  = 2.05–2.10 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 3.00–3.10 (m, 2H), 4.74 (br. q,  $J$  = 6 Hz, 1H), 5.07 (d,  $J$  = 18 Hz, 1H), 5.10 (d,  $J$  = 18 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.25–7.40 (m, 5H), 7.49 (s, 1H), 7.88

10 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H), 12.86 (s, 1H)

原料合成例98: (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-メチル-1,1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸



(S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-メチルチオクロマン-7-カルボン酸 (750 mg) と  $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$  (3.87 g) を用い原料合成例55と同様の反応操作を行なうことにより目的の

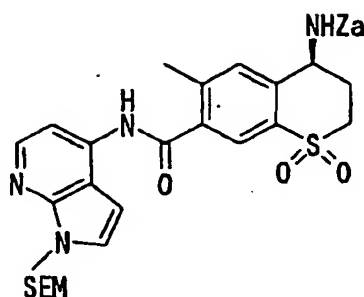
(S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-メチル-1,1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸 765 mg を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

20  $\delta$  = 2.35–2.50 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.55–3.80 (m, 2H), 5.01 (br. s, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.30–7.40 (m, 5H), 8.08 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 13.38 (br. s, 1H)

原料合成例99: (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-メチ

ル-1, 1-ジオキシ-N- {1- [2- (トリメチルシリル) エトキシメチル] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル} チオクロマン-7-カルボキサミド

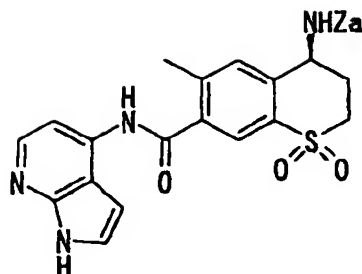


5 4-アミノ-1- [2- (トリメチルシリル) エトキシメチル] ピロロ [2, 3-b] ピリジン (472 mg) と (S)-4- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -6-メチル-1, 1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸 (700 mg) を用い原料合成例9と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S)-4- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -6-メチル-1, 1-ジオキシ-N- {1- [2- (トリメチルシリル) エトキシメチル] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル} チオクロマン-7-カルボキサミドの粗生成物839 mgを淡褐色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

15  $\delta = -0.09$  (s, 9H), 0.75-0.85 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.40-3.55 (m, 2H), 3.55-3.75 (m, 2H), 5.00-5.20 (m, 3H), 5.61 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.35-7.45 (m, 5H), 7.54 (d,  $J=3\text{ Hz}$ , 1H), 7.80-7.90 (m, 2H), 8.10-8.25 (m, 3H), 10.82 (s, 1H)

20 原料合成例100: (S)-4- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -6-メチル-1, 1-ジオキシ-N- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) チオクロマン-7-カルボキサミド



(S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-メチル-1,1-ジ  
オキシ-N-{1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]ピロロ[2,  
3-b]ピリジン-4-イル}チオクロマン-7-カルボキサミドの粗生成物

5 (83.9 mg) と 4 規定塩酸ジオキサソラン (20 ml) および酢酸ナトリウム (5.  
00 g) を用い原料合成例 60 と同様の反応操作を行なうことにより目的の

(S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-メチル-1,1-ジ  
オキシ-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-  
7-カルボキサミド 407 mg を無色結晶として得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  = 2.40-2.50 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.65-3.

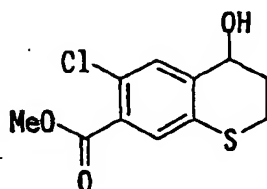
70 (m, 2H), 5.04 (q,  $J=6$  Hz, 1H), 5.13 (s, 2

H), 6.76 (s, 1H), 7.30-7.42 (m, 7H), 7.78 (d,

$J=5$  Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.15 (d,  $J=6$  Hz, 2

15 H), 10.73 (s, 1H), 11.62 (s, 1H)

原料合成例 101: 6-クロロ-4-ヒドロキシチオクロマン-7-カルボン酸  
メチルエステル



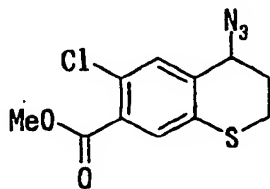
既存の方法に従い合成した、6-クロロ-4-オキシチオクロマン-7-カル  
20 ボン酸メチルエステル (1.00 g) と水素化ホウ素ナトリウム (147 mg)

を用い原料合成例 1 と同様の反応操作を行なうことにより目的の 6-クロロ-4-ヒドロキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 750 mg を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

5  $\delta = 1.95 - 2.05$  (m, 2H), 3.00 - 3.10 (m, 1H), 3.10 - 3.20 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.61 (br. q,  $J = 5 \text{ Hz}$ , 1H), 5.69 (d,  $J = 5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.50 (s, 1H), 7.52 (s, 1H)

原料合成例 102 : 4-アジド-6-クロロチオクロマン-7-カルボン酸メチル  
10 エステル

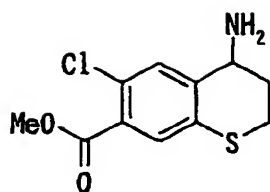


6-クロロ-4-ヒドロキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (750 mg) とジフェニルホスホリルアジド (1.60 g) と 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデセン (885 mg) を用い原料合成例 2 と同様の  
15 反応操作を行なうことにより目的の 4-アジド-6-クロロチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステルの粗生成物 513 mg を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

20  $\delta = 1.95 - 2.05$  (m, 1H), 2.20 - 2.30 (m, 1H), 3.00 - 3.10 (m, 1H), 3.10 - 3.20 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 5.03 (t,  $J = 2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.58 (s, 1H), 7.63 (s, 1H)

原料合成例 103 : 4-アミノ-6-クロロチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル.

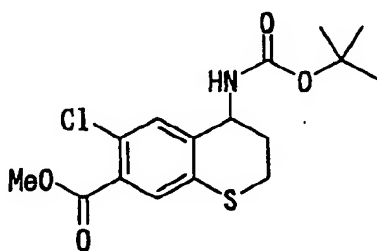


4-アミノ-6-クロロチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステルの粗生成物 (513 mg) とトリフェニルホスフィン (1.14 g) を用い原料合成例 12 と同様の反応操作を行なうことにより目的の4-アミノ-6-クロロチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 415 mg を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1.85-1.95$  (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H), 2.05 (s, 2H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.82-3.86 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.63 (s, 1H)

原料合成例 104: 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル

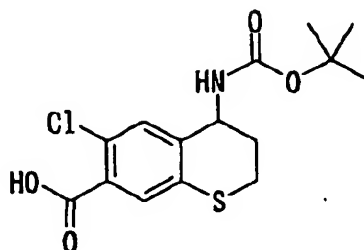


4-アミノ-6-クロロチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (400 mg) と炭酸カリウム (257 mg) とジ-tert-ブチルジカルボネート (473 mg) を用い原料合成例 51 と同様の反応操作を行なうことにより目的の4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 726 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1.42$  (s, 9H), 1.95-2.10 (m, 2H), 3.00-3.

2.0 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.67 (br. s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.53 (d, J=8 Hz, 1H)  
 原料合成例 105: 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロチオクロマン-7-カルボン酸



5

4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (700 mg) と炭酸カリウム (541 mg) を用い原料合成例 6 と同様の反応操作を行なうことにより目的の 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロチオクロマン-7-カルボン酸 424 mg を無色結晶として得た。

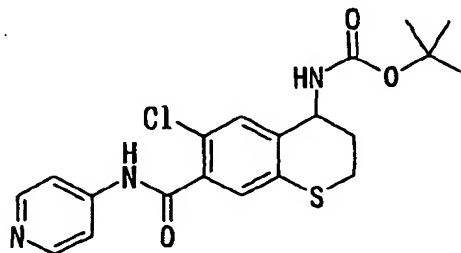
10

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  = 1.42 (s, 9H), 1.95–2.10 (m, 2H), 3.05–3.15 (m, 2H), 4.66 (br. s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.52 (d, J=8 Hz, 1H), 13.39 (s, 1H)

15

原料合成例 106: 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド



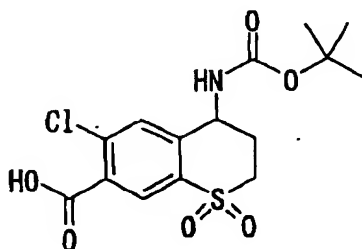
4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロチオクロマン-7

5 -カルボン酸 (200 mg) と 4-アミノビリジン (54.7 mg) と 2-クロロ-1-メチルビリジニウムヨード (178 mg) を用い原料合成例 53 と同様の反応操作を行なうことにより目的の 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-N-(4-ビリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 254 mg を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1.43$  (s, 9H), 1.95–2.15 (m, 2H), 3.12 (br. s, 2H), 4.68 (br. s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.57 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J=6$  Hz, 2H), 8.47 (d,  $J=6$  Hz, 2H), 10.85 (s, 1H)

原料合成例 107: 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-1,1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸



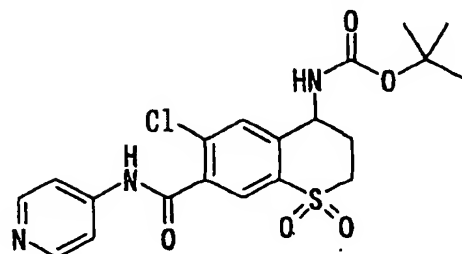
15 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロチオクロマン-7-カルボン酸 (175 mg) と  $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$  (931 mg) を用い原料合成例 55 と同様の反応操作を行なうことにより目的の 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-1,1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸 180 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

20  $\delta = 1.43$  (s, 9H), 2.41 (br. s, 2H), 3.60–3.80 (m, 2H), 4.96 (br. q,  $J=6$  Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.74 (d,  $J=9$  Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 13.91 (br. s, 1H)

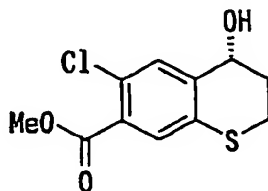


原料合成例108: 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-1,1-ジオキシー-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド



- 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-1,1-ジオキ  
 5 シチオクロマン-7-カルボン酸(180mg)と4-アミノピリジン(4  
 5.1mg)と2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード(147mg)  
 を用い原料合成例53と同様の反応操作を行なうことにより目的の4-(tert-  
 ーブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-1,1-ジオキシー-N-(4-  
 ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド191mgを無色結晶として得た。  
 10 <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
 $\delta$ =1.44(s, 9H), 2.40-2.50(m, 2H), 3.65-3.  
 80(m, 2H), 4.99(br. q, J=6Hz, 1H), 7.48(s,  
 1H), 7.65(d, J=6Hz, 2H), 7.81(d, J=9Hz, 1  
 H), 8.00(s, 1H), 8.49(d, J=6Hz, 2H), 11.07  
 15 (s, 1H)

原料合成例109: (R)-6-クロロ-4-ヒドロキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル



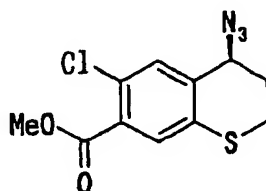
- 6-クロロ-4-オキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル(5.  
 20 00g)と(S)-5,5-ジフェニル-2-メチル-3,4-プロパノ-1,

3, 2-オキサザボロリジン (1.0 Mトルエン溶液, 1.95 ml) とボラン  
 メチルスルフィド錯体 (2.0 Mトルエン溶液, 14.6 ml) を用い原料合成  
 例 31 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (R)-6-クロロ-4-ヒ  
 ドロキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 3.82 g を無色結晶と  
 5 して得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1.95 - 2.05$  (m, 2H), 3.00 - 3.10 (m, 1H), 3.  
 10 - 3.20 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.61 (br. q, J  
 = 5 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H),  
 10 7.52 (s, 1H)

原料合成例 110: (S)-4-アジド-6-クロロチオクロマン-7-カルボ  
 ン酸メチルエステル

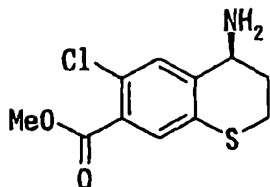


(R)-6-クロロ-4-ヒドロキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエ  
 15 ステル (3.50 g) とジフェニルホスホリルアジド (7.43 g) と 1, 8-  
 ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデセン (4.10 g) を用い原料合成例 2 と  
 同様の反応操作を行なうことにより目的の (S)-4-アジド-6-クロロチオ  
 クロマン-7-カルボン酸メチルエステルの粗生成物 1.32 g を黄色油状物質  
 として得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1.90 - 2.05$  (m, 1H), 2.20 - 2.30 (m, 1H), 3.  
 00 - 3.10 (m, 1H), 3.10 - 3.20 (m, 1H), 3.83 (s,  
 3H), 5.04 (br. s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.63 (s,  
 1H)

原料合成例 111: (S)-4-アミノ-6-クロロチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル

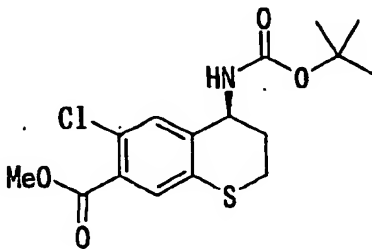


(S)-4-アジド-6-クロロチオクロマン-7-カルボン酸メチルエ  
5   ルの粗生成物 (1.30 g) とトリフェニルホスフィン (1.80 g) を用い原料合成例 12 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S)-4-アミノ-6-クロロチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 1.01 g を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

10    $\delta = 1.85-1.95$  (m, 1H),  $1.95-2.05$  (m, 1H),  $2.04$  (s, 2H),  $2.95-3.05$  (m, 1H),  $3.10-3.20$  (m, 1H),  $3.81$  (s, 3H),  $3.81-3.85$  (m, 1H),  $7.47$  (s, 1H),  $7.63$  (s, 1H)

原料合成例 112: (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6  
15   クロロチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル



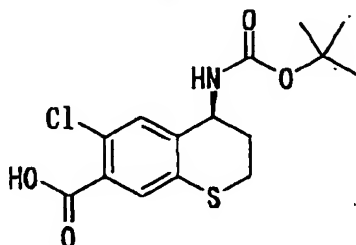
(S)-4-アミノ-6-クロロチオクロマン-7-カルボン酸メチル  
エステル (1.00 g) と炭酸カリウム (643 mg) とジ-tert-  
ブチルジカルボネート (1.18 g) を用い原料合成例 51 と同様の反応操  
20   作を行なうことにより目的の (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミ

ノ) -6-クロロチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 1.18 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1.42$  (s, 9H), 1.95-2.15 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.67 (br. s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.53 (d,  $J=8\text{ Hz}$ , 1H)

原料合成例 113: (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロチオクロマン-7-カルボン酸

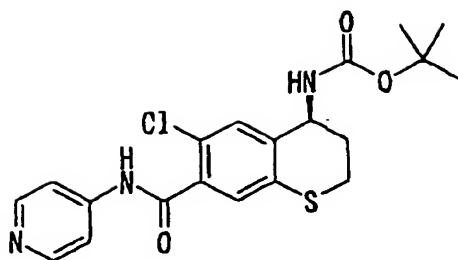


10 (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (1.10 g) と炭酸カリウム (847 mg) を用い原料合成例 6 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロチオクロマン-7-カルボン酸 921 mg を無色結晶として得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1.42$  (s, 9H), 1.95-2.10 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 2H), 4.66 (br. s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.51 (d,  $J=8\text{ Hz}$ , 1H), 13.40 (br. s, 1H)

20 原料合成例 114: (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-N-(4-ビリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド

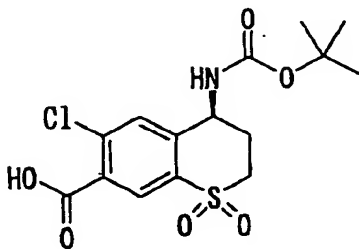


(S)-4-(tert-butoxycarbonylamino)-6-chloro-7-(4-pyridyl)chroman-7-carboxamide (250 mg) and 4-aminopyridine (68.4 mg) and 2-chloro-1-methylpyridinium yodide (222 mg) were used as starting materials. The reaction was carried out in the same manner as in Example 53 to obtain the target (S)-4-(tert-butoxycarbonylamino)-6-chloro-N-(4-pyridyl)chroman-7-carboxamide 317 mg as a colorless amorphous solid.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  = 1.43 (s, 9H), 1.95–2.10 (m, 2H), 3.12 (br. s, 2H), 4.68 (br. s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.56 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.65 (d,  $J$  = 6 Hz, 2H), 8.47 (d,  $J$  = 6 Hz, 2H), 10.85 (s, 1H)

Starting material 115: (S)-4-(tert-butoxycarbonylamino)-6-chloro-1,1-dioxochroman-7-carboxylic acid



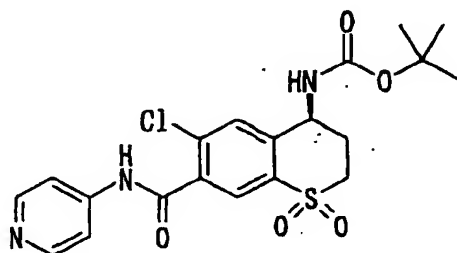
(S)-4-(tert-butoxycarbonylamino)-6-chloro-1,1-dioxochroman-7-carboxylic acid (450 mg) and  $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$  (2.42 g) were used as starting materials. The reaction was carried out in the same manner as in Example 55 to obtain the target (S)-4-(tert-butoxycarbonylamino)-6-chloro-1,

1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸 476 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta = 1.43$  (s, 9H), 2.40–2.50 (m, 2H), 3.65–3.85 (m, 2H), 4.97 (br. q,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 1H), 7.45 (s, 1H), 7.74 (d,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H), 8.12 (s, 1H), 13.91 (br. s, 1H)

原料合成例 116: (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-1,1-ジオキシ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド



10

(S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-1,1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸 (250 mg) と 4-アミノピリジン (62.6 mg) と 2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード (203 mg) を用い原料合成例 53 と同様の反応操作を行なうことにより目的の

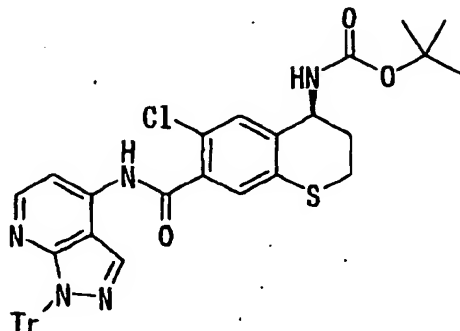
15 (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-1,1-ジオキシ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 276 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta = 1.44$  (s, 9H), 2.40–2.55 (m, 2H), 3.65–3.85 (m, 2H), 4.99 (br. q,  $J = 6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.48 (s, 1H), 7.65 (d,  $J = 6 \text{ Hz}$ , 2H), 7.81 (d,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H), 8.00 (s, 1H), 8.49 (d,  $J = 6 \text{ Hz}$ , 2H), 11.07 (s, 1H)

20

原料合成例 117: (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-N-(1-トリフェニルメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド



- 5 (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロチオクロマン-7-カルボン酸 (150 mg) と 4-アミノ-1-トリフェニルメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン (163 mg) と 2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード (133 mg) を用い原料合成例 53 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-N-(1-トリフェニルメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド 262 mg を淡黄色無定形固体として得た。

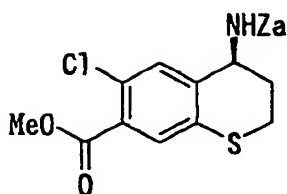
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

- 15  $\delta = 1.43$  (s, 9H), 1.95–2.15 (m, 2H), 3.10 (br. s, 2H), 4.65 (br. s, 1H), 7.05–7.15 (m, 6H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.34–7.40 (m, 9H), 7.53 (d,  $J=8\text{ Hz}$ , 1H), 7.87 (d,  $J=5\text{ Hz}$ , 1H), 8.53 (d,  $J=5\text{ Hz}$ , 1H), 8.64 (s, 1H), 11.02 (s, 1H)

- 20 原料合成例 118: (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-1,1-ジオキシー-N-(1-トリフェニルメチルピラゾロ[3,4







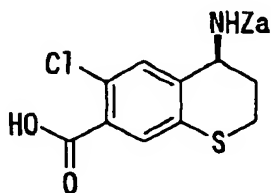
(S)-4-アミノ-6-クロロチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (450 mg) およびベンジルオキシカルボニルクロライド (0.31 ml) を用い原料合成例4と同様な反応操作を行なうことにより目的の(S)-4-

5 (ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-クロロチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 478 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 2.05-2.15$  (m, 2H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.77 (br. q,  $J=7$  Hz, 1H), 5.08 (d,  $J=16$  Hz, 1H), 5.11 (d,  $J=16$  Hz, 1H), 7.25-7.40 (m, 6H), 7.52 (s, 1H), 7.95 (d,  $J=9$  Hz, 1H)

原料合成例120: (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-クロロチオクロマン-7-カルボン酸



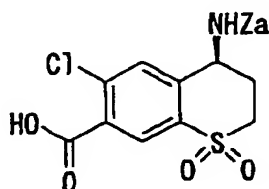
15 (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-クロロチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (450 mg) と炭酸カリウム (317 mg) を用い原料合成例6と同様の反応操作を行なうことにより目的の(S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-クロロチオクロマン-7-カルボン酸 425 mg を無色結晶として得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 2.00-2.10$  (m, 2H), 3.00-3.15 (m, 2H), 4.

7.6 (br. q,  $J=7$  Hz, 1H), 5.08 (d,  $J=13$  Hz, 1H),  
 5.11 (d,  $J=13$  Hz, 1H), 7.30–7.40 (m, 6H), 7.  
 48 (s, 1H), 7.94 (d,  $J=9$  Hz, 1H), 13.41 (s, 1  
 H)

- 5 原料合成例121: (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-クロ  
 ロ-1, 1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸

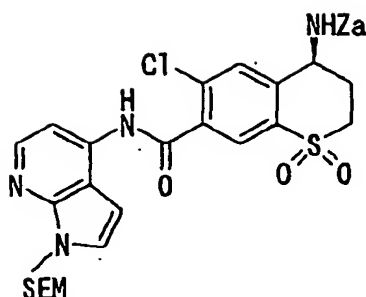


- (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-クロロチオクロマン  
 -7-カルボン酸 (400 mg) と  $2 \text{ KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$  (1.  
 10 96 g) を用い原料合成例55と同様の反応操作を行なうことにより目的の  
 (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-1, 1-ジオ  
 キシチオクロマン-7-カルボン酸 379 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

- $\delta = 2.40-2.50$  (m, 2H), 3.60–3.70 (m, 1H), 3.  
 15 70–3.80 (m, 1H), 5.00–5.15 (m, 3H), 7.30–7.  
 40 (m, 6H), 7.50 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.14  
 (d,  $J=10$  Hz, 1H), 13.92 (br. s, 1H)

- 原料合成例122: (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-クロ  
 ロ-1, 1-ジオキシー-N-{1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチ  
 20 ル]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル}チオクロマン-7-カルボキサ  
 ミド

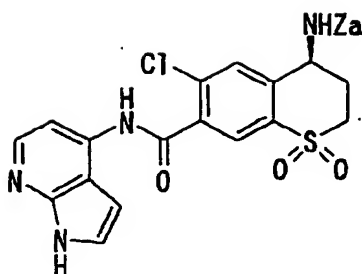


4-アミノ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]ピロロ[2, 3-b]ピリジン (224 mg) と (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-1, 1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸 (350 mg) を用い原料合成例9と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-1, 1-ジオキシーN-{1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル}チオクロマン-7-カルボキサミドの粗生成物 298 mg を無色無定形固体として得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = -0.09$  (s, 9H), 0.82 (t,  $J=8\text{ Hz}$ , 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 3.51 (t,  $J=8\text{ Hz}$ , 2H), 3.70-3.90 (m, 2H), 5.00-5.15 (m, 3H), 5.62 (s, 2H), 6.85 (d,  $J=3\text{ Hz}$ , 1H), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.55 (s, 1H), 7.90 (d,  $J=5\text{ Hz}$ , 1H), 8.02 (s, 1H), 8.24 (d,  $J=5\text{ Hz}$ , 2H), 10.96 (s, 1H)

原料合成例 123: (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-1, 1-ジオキシーN-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド



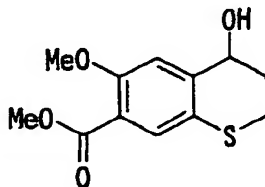
(S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-1,1-ジ  
オキシー-N-{1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]ピロロ[2,  
3-b]ピリジン-4-イル}チオクロマン-7-カルボキサミドの粗生成物

- 5 (290 mg) と 4 規定塩酸ジオキサン (15 ml) および酢酸ナトリウム (3.  
00 g) を用い原料合成例 60 と同様の反応操作を行うことにより目的の (S)  
-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-1,1-ジオキシー  
N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カル  
ボキサミド 136 mg を無色無定形固体として得た。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  = 2.45-2.55 (m, 2H), 3.60-3.85 (m, 2H), 5.  
00-5.15 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.75 (s, 1H),  
7.30-7.40 (m, 6H), 7.53 (s, 1H), 7.83 (d, J =  
5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5 Hz, 1H),  
15 8.23 (d, J = 9 Hz, 1H), 10.87 (s, 1H), 11.65 (s,  
1H)

原料合成例 124 : 4-ヒドロキシー-6-メトキシチオクロマン-7-カルボン  
酸メチルエステル



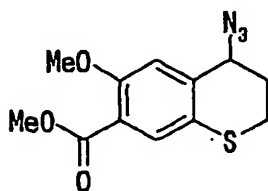
- 20 既存の方法に従い合成した、6-メトキシ-4-オキシチオクロマン-7-カ

ルボン酸メチルエステル (1.50 g) と水素化ホウ素ナトリウム (595 mg) を用い原料合成例 1 と同様の反応操作を行なうことにより目的の 4-ヒドロキシ-6-メトキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 1.16 g を淡黄色結晶として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1.95 - 2.10$  (m, 2H), 2.90 - 3.05 (m, 1H), 3.05 - 3.15 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.59 (br. s, 1H), 5.58 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.32 (s, 1H)

10 原料合成例 125 : 4-アジド-6-メトキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル

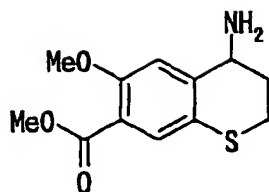


4-ヒドロキシ-6-メトキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (1.10 g) とジフェニルホスホリルアジド (2.38 g) と 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン (1.31 g) を用い原料合成例 2 と同様の  
15 反応操作を行なうことにより目的の 4-アジド-6-メトキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステルの粗生成物 1.12 g を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1.90 - 2.10$  (m, 1H), 2.25 - 2.35 (m, 1H), 2.95 - 3.05 (m, 1H), 3.10 - 3.20 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.00 (br. s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.40 (s, 1H)  
20

原料合成例 126 : 4-アミノ-6-メトキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル

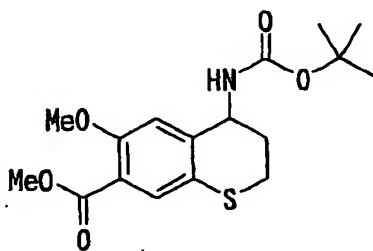


4-アジド-6-メトキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステルの粗生成物 (1.10 g) とトリフェニルホスフィン (1.55 g) を用い原料合成例 12 と同様の反応操作を行なうことにより目的の 4-アミノ-6-メトキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 718 mg を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1.90-2.00$  (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 3H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.86 (t,  $J=5$  Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.31 (s, 1H)

原料合成例 127: 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メトキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル

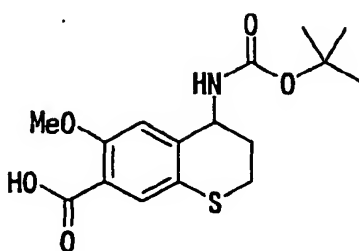


4-アミノ-6-メトキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (700 mg) と炭酸カリウム (535 mg) とジ-tert-ブチルジカルボネート (725 mg) を用い原料合成例 51 と同様の反応操作を行なうことにより目的の 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メトキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 827 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1.42$  (s, 9H),  $1.95-2.15$  (m, 2H),  $2.95-3.15$  (m, 2H),  $3.72$  (s, 3H),  $3.75$  (s, 3H),  $4.67$  (br. s, 1H),  $6.98$  (s, 1H),  $7.33$  (s, 1H),  $7.51$  (d,  $J=9$  Hz, 1H)

- 5 原料合成例128: 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メトキシチオクロマン-7-カルボン酸

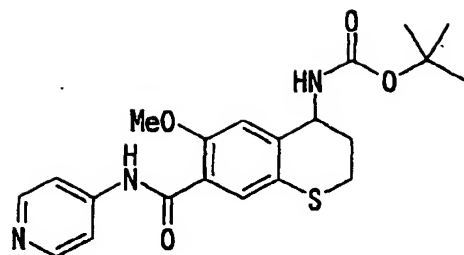


- 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メトキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (800 mg) と炭酸カリウム (627 mg) を用い原料合成例6と同様の反応操作を行なうことにより目的の4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メトキシチオクロマン-7-カルボン酸 722 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

- $\delta = 1.42$  (s, 9H),  $1.95-2.15$  (m, 2H),  $2.95-3.10$  (m, 2H),  $3.72$  (s, 3H),  $4.66$  (br. s, 1H),  $6.96$  (s, 1H),  $7.30$  (s, 1H),  $7.50$  (d,  $J=8$  Hz, 1H),  $12.67$  (s, 1H)

原料合成例129: 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メトキシ-N-(4-ビリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド

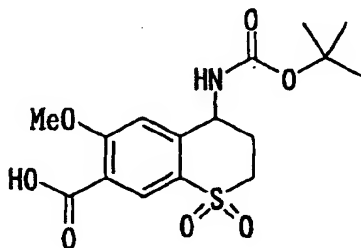


4-(tert-butoxycarbonylamino)-6-methoxy-7-(pyridin-4-yl)-7H-thiochroman-7-carboxamide (300 mg) and 4-aminopyridine (83.3 mg) and 2-chloro-1-methylpyridinium yodide (271 mg) were used as starting materials. Example 53 and the same reaction operation were performed to obtain the target 4-(tert-butoxycarbonylamino)-6-methoxy-N-(4-pyridyl)-7H-thiochroman-7-carboxamide 352 mg as a pale red amorphous solid.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1.45$  (s, 9H), 1.95–2.20 (m, 2H), 3.00–3.15 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.69 (br. s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 5$  Hz, 2H), 8.46 (d,  $J = 5$  Hz, 2H), 10.43 (s, 1H)

Starting material 130: 4-(tert-butoxycarbonylamino)-6-methoxy-1,1-dioxo-7H-thiochroman-7-carboxylic acid



4-(tert-butoxycarbonylamino)-6-methoxy-1,1-dioxo-7H-thiochroman-7-carboxylic acid (300 mg) and  $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$  (1.63 g) were used as starting materials. Example 55 and the same reaction operation were performed to obtain the target 4-

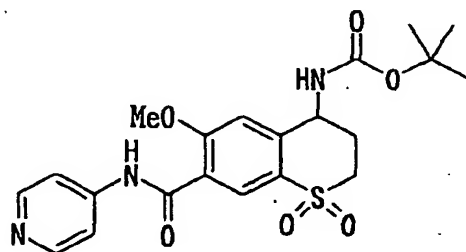


ー (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -6-メトキシ-1,1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸 271mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1.44$  (s, 9H), 2.40-2.50 (m, 2H), 3.63 (br. s, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.93 (br. q,  $J=6\text{Hz}$ , 1H), 7.04 (s, 1H), 7.76 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (s, 1H), 13.17 (br. s, 1H)

原料合成例 131: 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) -6-メトキシ-1,1-ジオキシ-N-(4-ビリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド



4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) -6-メトキシ-1,1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸 (250mg) と 4-アミノビリジン

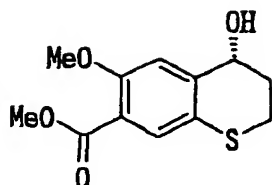
(63.4mg) と 2-クロロ-1-メチルビリジニウムヨード (206mg) を用い原料合成例 53 と同様の反応操作を行なうことにより目的の 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) -6-メトキシ-1,1-ジオキシ-N-(4-ビリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 135mg を淡褐色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1.45$  (s, 9H), 2.40-2.50 (m, 2H); 3.66 (br. t,  $J=6\text{Hz}$ , 2H), 3.90 (s, 3H), 4.98 (br. q,  $J=6\text{Hz}$ , 1H), 7.09 (s, 1H), 7.69 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 2H), 7.81 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 7.91 (s, 1H), 8.48 (d,  $J=6$

H z, 2 H), 10.59 (s, 1 H)

原料合成例 132: (R)-4-ヒドロキシ-6-メトキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル

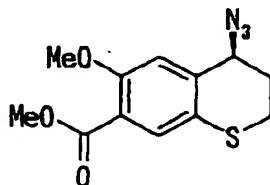


- 5 6-メトキシ-4-オキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (2.50 g) と (S)-5, 5-ジフェニル-2-メチル-3, 4-プロパノ-1, 3, 2-オキサザボロリジン (1.0 M トルエン溶液, 0.992 ml) とボランメチルスルフィド錯体 (2.0 M トルエン溶液, 14.9 ml) を用い原料合成例 31 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (R)-4-ヒドロキシ-6-メトキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 2.14 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

- $\delta$  = 1.90–2.10 (m, 2 H), 2.90–3.05 (m, 1 H), 3.05–3.15 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H),  
 15 4.58 (br. s, 1 H), 5.57 (d,  $J$  = 5 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H)

原料合成例 133: (S)-4-アジド-6-メトキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル



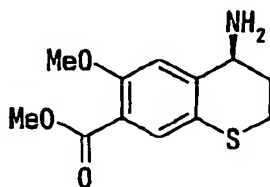
- 20 (R)-4-ヒドロキシ-6-メトキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル (2.00 g) とジフェニルホスホリルアジド (4.33 g) と 1, 8

ージアザビシクロ [5.4.0] ウンデセン (2.39 g) を用い原料合成例 2 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S) - 4 - アジド - 6 - メトキシチオクロマン - 7 - カルボン酸メチルエステルの粗生成物 2.07 g を淡黄色油状物質として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta = 1.95 - 2.05$  (m, 1H),  $2.20 - 2.35$  (m, 1H),  $2.95 - 3.05$  (m, 1H),  $3.05 - 3.20$  (m, 1H),  $3.76$  (s, 3H),  $3.79$  (s, 3H),  $4.98$  (t,  $J = 4 \text{ Hz}$ , 1H),  $7.21$  (s, 1H),  $7.38$  (s, 1H)

10 原料合成例 134 : (S) - 4 - アミノ - 6 - メトキシチオクロマン - 7 - カルボン酸メチルエステル

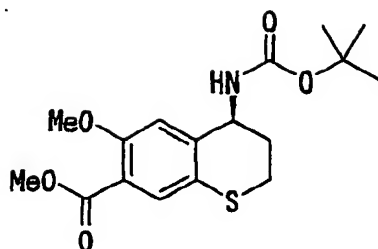


(S) - 4 - アジド - 6 - メトキシチオクロマン - 7 - カルボン酸メチルエステルの粗生成物 (2.07 g) とトリフェニルホスフィン (3.07 g) を用い原料合成例 12 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S) - 4 - アミノ - 6 - メトキシチオクロマン - 7 - カルボン酸メチルエステル 1.84 g を黄色結晶として得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta = 1.80 - 1.95$  (m, 1H),  $1.95 - 2.10$  (m, 3H),  $2.85 - 3.00$  (m, 1H),  $3.10 - 3.20$  (m, 1H),  $3.75$  (s, 3H),  $3.79$  (s, 3H),  $3.83 - 3.88$  (m, 1H),  $7.27$  (s, 1H),  $7.31$  (s, 1H)

20 原料合成例 135 : (S) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 6 - メトキシチオクロマン - 7 - カルボン酸メチルエステル

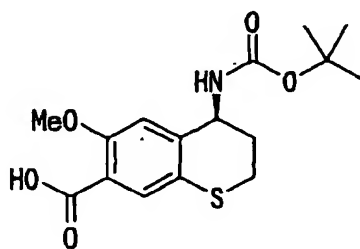


(S)-4-アミノ-6-メトキシチオクロマン-7-カルボン酸メチル  
 エステル (1.10 g) と炭酸カリウム (840 mg) とジ-tert-  
 ブチルジカルボネート (1.14 g) を用い原料合成例 51 と同様の反応  
 5 操作を行なうことにより目的の (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルア  
 ミノ)-6-メトキシチオクロマン-7-カルボン酸メチルエステル 1.23 g  
 を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  = 1.43 (s, 9H), 1.95–2.15 (m, 2H), 3.00–3.  
 10 1.10 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.67  
 (br. s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.52  
 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H)

原料合成例 136: (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-  
 メトキシチオクロマン-7-カルボン酸



15

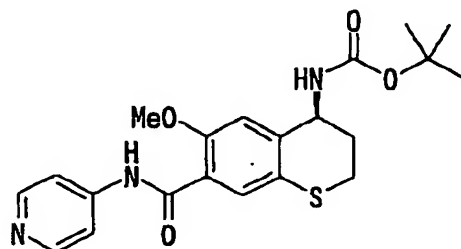
(S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メトキシチオク  
 ロマン-7-カルボン酸メチルエステル (1.10 g) と炭酸カリウム (8  
 61 mg) を用い原料合成例 6 と同様の反応操作を行なうことにより目的の  
 (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メトキシチオクロ

マン-7-カルボン酸 1.01 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta = 1.43$  (s, 9H), 1.95–2.15 (m, 2H), 2.95–3.10 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.67 (br. s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.51 (d,  $J=8\text{ Hz}$ , 1H), 12.68 (s, 1H)

原料合成例 137: (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メトキシ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド

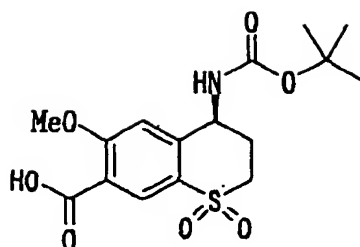


10 (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メトキシチオクロマン-7-カルボン酸 (300 mg) と 4-アミノピリジン (83.3 mg) と 2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード (271 mg) を用い原料合成例 53 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メトキシ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 274 mg を淡赤色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta = 1.45$  (s, 9H), 1.95–2.20 (m, 2H), 2.95–3.15 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.69 (br. s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.54 (d,  $J=8\text{ Hz}$ , 1H), 7.69 (d,  $J=6\text{ Hz}$ , 2H), 8.46 (d,  $J=6\text{ Hz}$ , 2H), 10.43 (s, 1H)

原料合成例 138: (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メトキシ-1,1-ジオキシチオクロマン-7-カルボン酸

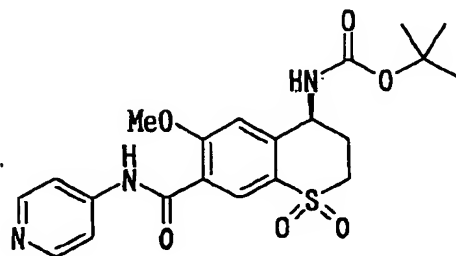


(S)-4-(tert-butoxycarbonylamino)-6-methoxy-1,1-dioxo-2,3-dihydrochromene-7-carboxylic acid (400 mg) and  $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (2.18 g) were used as starting materials in the same reaction operation as in Example 55 to obtain the target (S)-4-(tert-butoxycarbonylamino)-6-methoxy-1,1-dioxo-2,3-dihydrochromene-7-carboxylic acid 376 mg as a colorless crystal.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta = 1.43$  (s, 9H), 2.40–2.50 (m, 2H), 3.55–3.65 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.91 (br. q,  $J = 6\text{ Hz}$ , 1H), 7.03 (s, 1H), 7.75 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.97 (s, 1H), 13.16 (br. s, 1H)

Starting material 139: (S)-4-(tert-butoxycarbonylamino)-6-methoxy-1,1-dioxo-2,3-dihydrochromene-7-carboxylic acid 300 mg and 4-aminopyridine (82.8 mg) and 2-chloro-1-methylpyridinium yodide (2



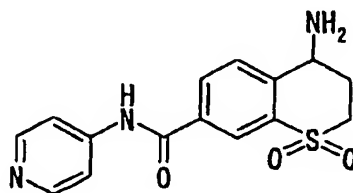
(S)-4-(tert-butoxycarbonylamino)-6-methoxy-1,1-dioxo-2,3-dihydrochromene-7-carboxylic acid (300 mg) and 4-aminopyridine (82.8 mg) and 2-chloro-1-methylpyridinium yodide (2

69 mg) を用い原料合成例 53 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S) - 4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 6 - メトキシ - 1, 1 - ジオキシ - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 335 mg を淡黄色無定形固体として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 1.44$  (s, 9H), 2.40-2.50 (m, 2H), 3.65 (br. t,  $J = 6$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.96 (br. q,  $J = 6$  Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 6$  Hz, 2H), 7.80 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.47 (d,  $J = 6$  Hz, 2H), 10.58 (s, 1H)

実施例 1 : 4 - アミノ - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド 1 HCl 2 H<sub>2</sub>O



原料合成例 7 で得られた 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 1, 1 - ジオキシ - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド (2.00 g) のメタノール (100 ml) - ジオキサン (50 ml) 混合溶液に 4 規定塩酸ジオキサン溶液 (2 ml) と 10% パラジウム炭素 (2.00 g) を加え、室温で 24 時間水素添加を行なった。反応溶液をセライト濾過したのち、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をメタノール - 酢酸エチルにて再結晶することにより目的の 4 - アミノ - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイドの粗結晶 1.03 g を得た。この物の更なる精製は以下のように行なった。粗結晶 (1.00 g) をメタノール (30 ml) と水 (20 ml) に溶解した後、酢酸エチル (約 100 ml) を加え、0℃で一晩放置した。析出した結晶を濾取、乾燥することにより、目的の 4 - アミノ - N - (4 - ビリジ

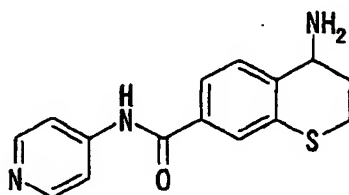
ル) チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド 1 HCl 2 H<sub>2</sub>O 788 mg を無色結晶として得た。

融点 > 230 °C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

5 δ = 2.55–2.65 (m, 1H), 2.75–2.85 (m, 1H), 3.75–3.80 (m, 1H), 3.80–3.92 (m, 1H), 4.89 (t, J = 5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5 Hz, 2H), 8.42 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H),  
10 8.65 (d, J = 5 Hz, 2H), 9.06 (br. s, 3H), 11.49 (s, 1H)。

実施例 2 : 4-アミノ-N-(4-ビリジル) チオクロマン-7-カルボキサミド 2 HCl



氷冷下、原料合成例 9 で得られた 4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-  
15 N-(4-ビリジル) チオクロマン-7-カルボキサミド (1.20 g) のトリフルオロ酢酸 (20 ml) 溶液にメタンスルホン酸 (5 ml) とチオアニソール (2 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応溶液に水 (200 ml) を加え、ジエチルエーテルにて水層を洗浄した。この水層に pH 12 になるまで 1 規定の水酸化ナトリウムを加えた後、酢酸エチルにて抽出を行なった。得られた有機層を水、飽和食塩水にて洗浄した後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥した溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をメタノール-酢酸エチルにて再結晶することにより 4-アミノ-N-(4-ビリジル) チオクロマン-7-カルボキサミドの粗結晶を得た。この粗結晶をメタノール (30 ml) に溶解した後、4 規定塩酸ジオキササン溶液 (923 μl) を加えた。室温で 30 分間攪拌した後、不  
20



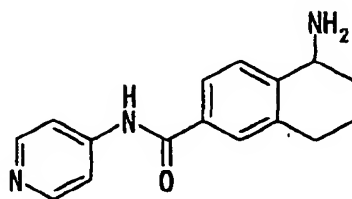
溶成分を除き、水-メタノール-酢酸エチル-イソプロピルアルコールにて再結晶を行なった。析出した結晶を濾取、乾燥することにより、目的の4-アミノ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 2HCl 261mgを無色結晶として得た。

5 融点 >280°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ=2.15-2.30 (m, 1H), 2.30-2.55 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 4.62 (br. s, 1H), 7.73 (d, J=8Hz, 1H), 7.82 (d, J=8Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.38 (d, J=7Hz, 2H), 8.75 (d, J=7Hz, 2H), 8.82 (br. s, 3H), 11.75 (s, 1H)

実施例3: 5-アミノ-N-(4-ピリジル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド 2HCl 1/4H<sub>2</sub>O



15

原料合成例15で得られた5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-N-(4-ピリジル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (500mg) と10%パラジウム炭素 (250mg) を用い実施例1と同様の反応操作を行なうことにより目的の5-アミノ-N-(4-ピリジル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド 2HCl 1/4H<sub>2</sub>O 298mgを無色結晶として得た。

20

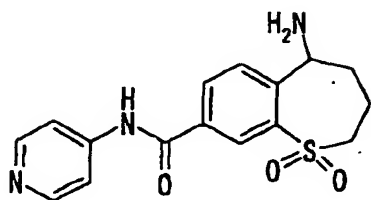
融点 >280°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ=1.75-1.80 (m, 1H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.

0.0-2.15 (m, 1H), 2.75-2.95 (m, 2H), 4.50 (d,  $J=5\text{ Hz}$ , 1H), 7.80 (d,  $J=8\text{ Hz}$ , 1H), 7.96 (s, 1H), 7.98 (d,  $J=8\text{ Hz}$ , 1H), 8.45 (d,  $J=7\text{ Hz}$ , 2H), 8.72 (br. s, 3H), 8.75 (d,  $J=7\text{ Hz}$ , 2H), 11.89 (s, 1H)

実施例4：5-アミノ-N-(4-ピリジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カルボキサミド 1,1-ジオキサイド 2HCl 1H<sub>2</sub>O



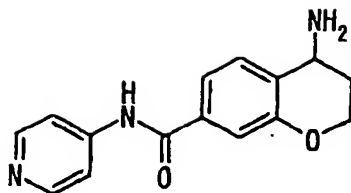
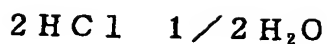
原料合成例24で得られた5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシー-N-(4-ピリジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カルボキサミド (1.50g) と10%パラジウム炭素 (500mg) を用い実施例1と同様の反応操作を行なうことにより目的の5-アミノ-N-(4-ピリジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-8-カルボキサミド 1,1-ジオキサイド 2HCl 1H<sub>2</sub>O 1.21g を無色結晶として得た。

融点 262-265°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  = 1.70-1.80 (m, 2H), 2.10-2.35 (m, 3H), 3.50-3.75 (m, 2H), 5.07 (br. s, 1H), 7.80 (d,  $J=8\text{ Hz}$ , 1H), 8.43 (d,  $J=8\text{ Hz}$ , 2H), 8.56 (s, 1H), 8.65 (d,  $J=8\text{ Hz}$ , 1H), 8.79 (d,  $J=8\text{ Hz}$ , 2H), 9.17 (br. s, 3H), 12.18 (s, 1H)

実施例5：4-アミノ-N-(4-ピリジル)クロマン-7-カルボキサミド



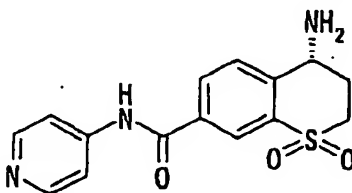
原料合成例 30 で得られた 4- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -N-  
 (4-ピリジル)クロマン-7-カルボキサミド (2.0 g) と 1.0%パラジウ  
 5 ム炭素 (1.00 g) を用い実施例 1 と同様の反応操作を行なうことにより目的  
 の 4-アミノ-N-(4-ピリジル)クロマン-7-カルボキサミド  $2\text{HCl}$   
 $1/2\text{H}_2\text{O}$  (0.63 g) を無色結晶として得た。

融点  $>280^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

10  $\delta = 2.15-2.25$  (m, 1H),  $2.25-2.35$  (m, 1H),  $4.$   
 $1-4.2$  (m, 1H),  $4.3-4.4$  (m, 1H),  $4.55-4.65$   
 (m, 1H),  $7.57$  (s, 1H),  $7.67$  (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H),  $7.$   
 $79$  (d,  $J=7\text{Hz}$ , 1H),  $8.32$  (d,  $J=6\text{Hz}$ , 2H),  $8.72$   
 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 2H),  $8.91$  (br. s, 3H),  $11.58$  (br.  
 15 s, 1H)

実施例 6 : (R)-4-アミノ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カル  
 ボキサミド 1, 1-ジオキサイド  $2\text{HCl} \quad 5/3\text{H}_2\text{O}$



原料合成例 39 で得られた (R)-4- (ベンジルオキシカルボニルアミノ)  
 20 -1, 1-ジオキシ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド  
 (1.20 g) のメタノール (100 ml) -N, N-ジメチルホルムアミド

(100 ml) 混合溶液に4規定塩酸ジオキササン溶液(2 ml)と10%パラジウム炭素(600 mg)を加え、室温で7時間水素添加(30気圧)を行なった。反応溶液をセライト濾過したのち、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を水-メタノール-酢酸エチルにて二回再結晶することにより目的の(R)-4-アミノ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1,1-ジオキサイド 2HCl 5/3H<sub>2</sub>O 763 mgを無色結晶として得た。

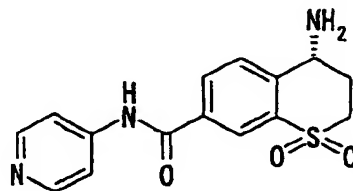
融点 >275°C (分解)

旋光度  $[\alpha]_D^{25} = -3.7$  (c=1.00, H<sub>2</sub>O)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

10  $\delta = 2.55-2.70$  (m, 1H), 2.75-2.85 (m, 1H), 3.75-3.85 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 1H), 4.89 (br. s, 1H), 8.10-8.15 (m, 1H), 8.30-8.45 (m, 2H), 8.51 (br. s, 2H), 8.79 (d, J=8 Hz, 2H), 9.14 (br. s, 3H), 11.98 (br. s, 1H)

15 実施例7: (R)-4-アミノ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1,1-ジオキサイド 2HCl 3/2H<sub>2</sub>O



原料合成例40で得られた(R)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシー-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド (2.50 g) のメタノール(50 ml)-N,N-ジメチルホルムアミド(80 ml) 混合溶液に4規定塩酸ジオキササン溶液(1 ml)と10%パラジウム炭素(2.00 g)を加え、室温で7時間水素添加(30気圧)を行なった。反応溶液をセライト濾過したのち、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を水-メタノール-酢酸エチルにて二回再結晶することにより目的の(R)-4-アミノ-N-

(4-ピリジル) チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド  
 2 HCl 3 / 2 H<sub>2</sub>O 879 mg を無色結晶として得た。

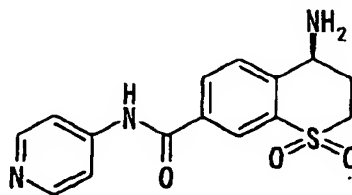
融点 > 250 °C (分解)

旋光度  $[\alpha]_D^{23} = -7.2$  (c = 0.98, H<sub>2</sub>O)

5 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta = 2.65 - 2.75$  (m, 1H),  $2.75 - 2.85$  (m, 1H),  $3.75 - 3.85$  (m, 1H),  $3.90 - 4.00$  (m, 1H),  $4.91$  (br. s, 1H),  $8.13$  (d, J = 8 Hz, 1H),  $8.40$  (d, J = 7 Hz, 2H),  $8.50$  (d, J = 8 Hz, 1H),  $8.51$  (s, 1H),  $8.80$  (d, J = 7 Hz, 2H),  $9.16$  (br. s, 3H),  $12.01$  (s, 1H)

実施例 8 : (S)-4-アミノ-N-(4-ピリジル) チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド 2 HCl 5 / 3 H<sub>2</sub>O



15 原料合成例 49 で得られた (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1, 1-ジオキシー-N-(4-ピリジル) チオクロマン-7-カルボキサミド (675 mg) と 10% バラジウム炭素 (600 mg) を用い実施例 6 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S)-4-アミノ-N-(4-ピリジル) チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド 2 HCl 5 / 3 H<sub>2</sub>O 517 mg を無色結晶として得た。

融点 > 275 °C (分解)

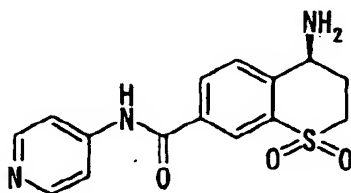
旋光度  $[\alpha]_D^{23} = +3.4$  (c = 0.95, H<sub>2</sub>O)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta = 2.55 - 2.70$  (m, 1H),  $2.75 - 2.85$  (m, 1H),  $3.$

7.5–3.85 (m, 1H), 3.85–3.95 (m, 1H), 4.89 (br. s, 1H), 8.10–8.15 (m, 1H), 8.30–8.45 (m, 2H), 8.51 (br. s, 2H), 8.79 (d,  $J=8$  Hz, 2H), 9.14 (br. s, 3H), 11.98 (br. s, 1H)

- 5 実施例9: (S)-4-アミノ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド 2HCl 3/2H<sub>2</sub>O



- 原料合成例50で得られた(S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1, 1-ジオキシー-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド (900mg) と10%パラジウム炭素(1.00g)を用い実施例7と同様の反応操作を行なうことにより目的の(S)-4-アミノ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド 2HCl 3/2H<sub>2</sub>O 256mgを無色結晶として得た。

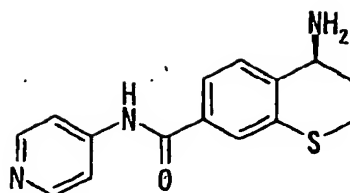
融点 >250°C (分解)

- 15 旋光度  $[\alpha]_D^{23} = +7.3$  ( $c=0.31$ , H<sub>2</sub>O)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

- $\delta = 2.65-2.75$  (m, 1H), 2.75–2.85 (m, 1H), 3.75–3.85 (m, 1H), 3.90–4.00 (m, 1H), 4.91 (br. s, 1H), 8.13 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 8.40 (d,  $J=7$  Hz, 2H), 8.50 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.80 (d,  $J=7$  Hz, 2H), 9.16 (br. s, 3H), 12.01 (s, 1H)

実施例10: (S)-4-アミノ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 2HCl 4/5H<sub>2</sub>O



原料合成例 53 で得られた (S)-4-((tert-butylcarbamoyl)amino)-N-(4-pyridyl)-2-thiomorpholinecarboxamide (833 mg) に 4 規定ジオキサン溶液 (30 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液  
 5 に酢酸エチル (200 ml) を加え 0°C で 30 分間静置した後、析出した結晶を  
 濾取した。得られた結晶を水-メタノール-酢酸エチルにて再結晶することにより  
 目的の (S)-4-amino-N-(4-(3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b]pyridin-2-yl)phenyl)-2-thiomorpholinecarboxamide 2HCl 4/5 H<sub>2</sub>O 753 mg を無色結晶として得た。

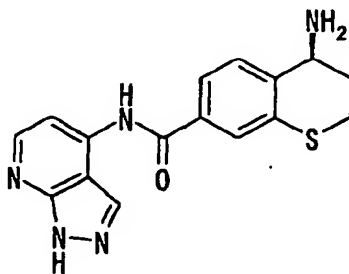
融点 >260°C (分解)

10 旋光度  $[\alpha]_D^{23} = -60.6$  (c=1.0, H<sub>2</sub>O)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta = 2.20-2.35$  (m, 1H),  $2.40-2.55$  (m, 1H),  $3.10-3.20$  (m, 1H),  $3.20-3.30$  (m, 1H),  $4.63$  (br. s, 1H),  $7.76$  (d, J=8 Hz, 1H),  $7.84$  (d, J=8 Hz, 1H),  $7.90$  (s, 1H),  $8.41$  (d, J=7 Hz, 2H),  $8.77$  (d, J=7 Hz, 2H),  $8.86$  (br. s, 3H),  $11.80$  (s, 1H)  
 15

実施例 11: (S)-4-amino-N-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-2-yl)-2-thiomorpholinecarboxamide 2HCl 5/3 H<sub>2</sub>O



原料合成例 54 で得られた (S) - 4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - N - (1-トリフェニルメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) チオクロマン-7-カルボキサミド (787 mg) と 4 規定ジオキサン溶液 (25 ml) を用い実施例 10 と同様の反応操作を行なうことにより目的の

5 (S) - 4 - アミノ - N - (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) チオクロマン-7-カルボキサミド  $2\text{HCl} \cdot 5/3\text{H}_2\text{O}$  348 mg を淡黄色結晶として得た。

融点  $>260^\circ\text{C}$  (分解)

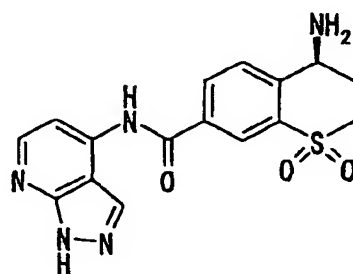
旋光度  $[\alpha]_D^{23} = -56.9$  ( $c=1.0$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ )

10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta = 2.26$  (t,  $J=11\text{ Hz}$ , 1H),  $2.50-2.60$  (m, 1H),  $3.16$  (br. s, 1H),  $3.31$  (t,  $J=11\text{ Hz}$ , 1H),  $4.63$  (br. s, 1H),  $7.77$  (br. s, 2H),  $7.85$  (s, 1H),  $7.88$  (br. s, 1H),  $8.60$  (br. s, 1H),  $8.77$  (br. s, 1H),  $8.90$  (br. s, 3H),  $11.40$  (br. s, 1H)

15

実施例 12: (S) - 4 - アミノ - N - (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド  $2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$



20 原料合成例 56 で得られた (S) - 4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 1, 1-ジオキシー - N - (1-トリフェニルメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) チオクロマン-7-カルボキサミド (630 mg) と 4 規定ジオキサン溶液 (20 ml) を用い実施例 10 と同様の反応操作を行



なうことにより目的の (S) - 4 - アミノ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド 2HCl 2H<sub>2</sub>O 289mg を淡黄色結晶として得た。

融点 > 265°C (分解)

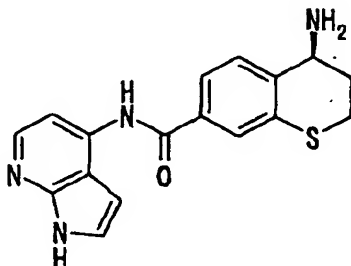
5 旋光度  $[\alpha]_D^{23} = +4.14$  (c = 1.0, H<sub>2</sub>O)

<sup>1</sup>H - NMR (400MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)

$\delta = 2.67$  (br. s, 1H), 2.80 (br. s, 1H), 3.70 - 4.00 (m, 2H), 4.90 (br. s, 1H), 7.79 (br. s, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.42 (d, J = 8Hz, 1H), 8.47

10 (s, 1H), 8.50 - 8.75 (m, 2H), 9.17 (br. s, 3H), 11.56 (br. s, 1H)

実施例 13 : (S) - 4 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 2HBr 4/5H<sub>2</sub>O



15 原料合成例 60 で得られた (S) - 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド (500mg) に 30% 臭化水素酸酢酸溶液 (20ml) を加え室温で 4 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (200ml) を加え 0°C で 30 分間静置した後、析出した結晶を濾取した。得られた結晶を水 - メタノール - 酢酸エチルにて再結晶することにより目的の (S) - 4 - アミノ - N - (1H -

20 ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 2HBr 4/5H<sub>2</sub>O 316mg を無色結晶として得た。

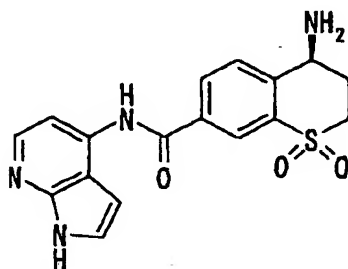
融点 > 250°C (分解)

旋光度  $[\alpha]_D^{23} = -48.5$  ( $c=0.5$ ,  $H_2O$ )

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 2.24$  (br. t,  $J=13Hz$ , 1H),  $2.30-2.50$  (m, 1H),  $3.05-3.30$  (m, 2H),  $4.68$  (br. s, 1H),  $7.15$  (s, 1H),  $7.61$  (s, 1H),  $7.65$  (d,  $J=8Hz$ , 1H),  $7.74$  (d,  $J=8Hz$ , 1H),  $7.81$  (s, 1H),  $8.07$  (d,  $J=7Hz$ , 1H),  $8.41$  (d,  $J=6Hz$ , 1H),  $8.52$  (br. s, 3H),  $11.06$  (s, 1H),  $12.56$  (br. s, 1H)

実施例 14: (S)-4-アミノ-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1,1-ジオキサイド 2HBr 2H<sub>2</sub>O



原料合成例 62 で得られた (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,1-ジオキシー-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド (500mg) と 30% 臭化水素酸酢酸溶液 (20ml) を用い実施例 13 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S)-4-アミノ-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1,1-ジオキサイド 2HBr 2H<sub>2</sub>O 325mg を無色結晶として得た。

20 融点  $>240^{\circ}C$  (分解)

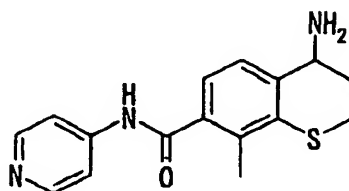
旋光度  $[\alpha]_D^{23} = +3.9$  ( $c=1.0$ ,  $H_2O$ )

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 2.60-2.70$  (m, 1H),  $2.70-2.80$  (m, 1H), 3.

7.5-3.85 (m, 2H), 4.97 (br. s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.95-8.08 (m, 2H), 8.35-8.45 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.77 (br. s, 3H), 11.35 (br. s, 1H), 12.58 (br. s, 1H)

5 実施例 15 : 4-アミノ-8-メチル-N-(4-ピリジル) チオクロマン-7-カルボキサミド 2HCl 1H<sub>2</sub>O



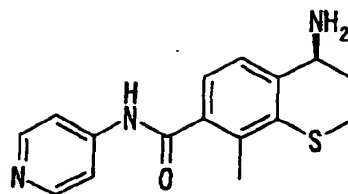
原料合成例 68 で得られた 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-メチル-N-(4-ピリジル) チオクロマン-7-カルボキサミド (400 mg) と 4 規定塩酸ジオキサン溶液 (10 ml) を用い実施例 10 と同様の反応操作を行なうことにより目的の 4-アミノ-8-メチル-N-(4-ピリジル) チオクロマン-7-カルボキサミド 2HCl 1H<sub>2</sub>O 311 mg を無色結晶として得た。

融点 >250°C (分解)

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ = 2.15-2.20 (m, 1H), 2.24 (s, 3H); 2.50-2.60 (m, 1H), 3.15-3.30 (m, 2H), 4.61 (br. s, 1H), 7.34 (d, J=7 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7 Hz, 1H), 8.22 (d, J=6 Hz, 2H), 8.75 (d, J=6 Hz, 2H), 8.79 (s, 3H), 11.87 (br. s, 1H)

20 実施例 16 : (S)-4-アミノ-8-メチル-N-(4-ピリジル) チオクロマン-7-カルボキサミド 2HCl



- 原料合成例 74 で得られた (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-メチル-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド (1.87 g) と 4 規定塩酸ジオキササン溶液 (50 ml) を用い実施例 10 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S)-4-アミノ-8-メチル-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 2HCl 1.44 g を無色結晶として得た。

融点 >250°C (分解)

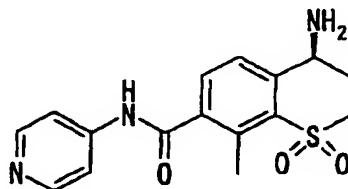
旋光度  $[\alpha]_D^{23} = -47.2$  (c=1.0, H<sub>2</sub>O)

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta = 2.15-2.20$  (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.15-3.30 (m, 2H), 4.61 (br. s, 1H), 7.36 (d, J=8 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8 Hz, 1H), 8.26 (d, J=7 Hz, 2H), 8.77 (d, J=7 Hz, 2H), 8.87 (s, 3H), 11.95 (s, 1H)

- 15

実施例 17: (S)-4-アミノ-8-メチル-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1,1-ジオキサイド 2HCl 3/2H<sub>2</sub>O



- 原料合成例 76 で得られた (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-メチル-1,1-ジオキシー-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド (733 mg) と 4 規定塩酸ジオキササン溶液 (30 ml) を

用い実施例 10 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S) - 4 - アミノ - 8 - メチル - N - (4 - ヒリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド 2 HCl 3 / 2 H<sub>2</sub>O 489 mg を無色結晶として得た。

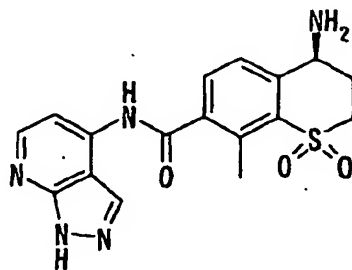
5 融点 > 280 °C (分解)

旋光度  $[\alpha]_D^{23} = +10.8$  (c = 1.0, H<sub>2</sub>O)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ = 2.51 (s, 3H), 2.55 - 2.70 (m, 2H), 3.76 (br. t, J = 10 Hz, 1H), 3.97 (br. t, J = 10 Hz, 1H), 4.85 (br. s, 1H), 7.89 (s, 2H), 8.25 (d, J = 7 Hz, 2H), 8.79 (d, J = 7 Hz, 2H), 9.18 (s, 3H), 12.15 (s, 1H)

実施例 18 : (S) - 4 - アミノ - 8 - メチル - N - (1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド 2 HCl 2 H<sub>2</sub>O



原料合成例 77 で得られた (S) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 8 - メチル - 1, 1 - ジオキシ - N - (1 - トリフェニルメチルピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド (140 mg) と 4 規定ジオキサン溶液 (10 ml) を用い実施例 10 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S) - 4 - アミノ - 8 - メチル - N - (1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド 2 HCl 2 H<sub>2</sub>O 72 mg を淡黄色結晶とし

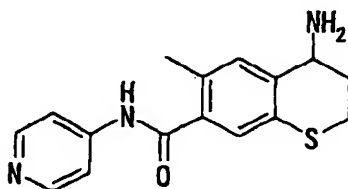
て得た。

融点  $>250^{\circ}\text{C}$  (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta=2.50-2.70$  (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 3.50-3.85 (m, 2H), 4.85 (br. s, 1H), 7.80-8.00 (m, 3H), 8.56 (br. s, 2H), 9.15 (br. s, 3H), 11.63 (br. s, 1H)

実施例 19 : 4-アミノ-6-メチル-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド  $2\text{HCl} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$



10

原料合成例 83 で得られた 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチル-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド (80.0 mg) と 4 規定塩酸ジオキサン溶液 (20 ml) を用い実施例 10 と同様の反応操作を行なうことにより目的の 4-アミノ-6-メチル-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド  $2\text{HCl} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$  706 mg を淡黄色結晶として得た。

15

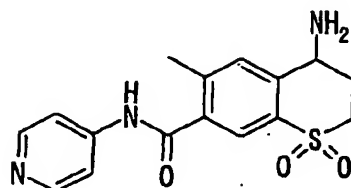
融点  $>260^{\circ}\text{C}$  (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta=2.21$  (br. t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 2.35 (s, 3H), 2.40-2.55 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.25-3.35 (m, 1H), 4.56 (br. s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.56 (br. s, 1H), 8.25 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 8.76 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 8.83 (br. s, 3H), 11.81 (br. s, 1H)

20

実施例 20 : 4-アミノ-6-メチル-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド 2HCl 2H<sub>2</sub>O



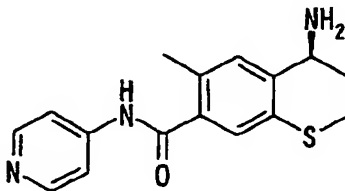
原料合成例 85 で得られた 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチル-1, 1-ジオキシ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド (650 mg) と 4 規定塩酸ジオキサン溶液 (10 ml) を用い実施例 10 と同様の反応操作を行なうことにより目的の 4-アミノ-6-メチル-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド 2HCl 2H<sub>2</sub>O 515 mg を淡黄色結晶として得た。

10 融点 >280°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ = 2.51 (s, 3H), 2.65-2.85 (m, 2H), 3.73 (br. t, J=8 Hz, 1H), 3.97 (br. t, J=8 Hz, 1H), 4.84 (br. s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.26 (d, J=7 Hz, 2H), 8.79 (d, J=7 Hz, 2H), 9.26 (br. s, 3H), 12.12 (br. s, 1H)

実施例 21 : (S)-4-アミノ-6-メチル-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 2HCl 1/5H<sub>2</sub>O



20 原料合成例 91 で得られた (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチル-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド

(1.00 g)と4規定塩酸ジオキササン溶液(20 ml)を用い実施例10と同様の反応操作を行なうことにより目的の(S)-4-アミノ-6-メチル-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 2HCl 1/5 H<sub>2</sub>O 720 mgを淡黄色結晶として得た。

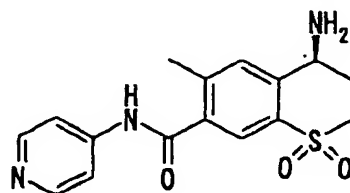
5 融点 >260°C (分解)

旋光度  $[\alpha]_D^{23} = -52.7$  (c=1.0, H<sub>2</sub>O)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ=2.20 (br. t, J=8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.20-3.40 (m, 1H), 4.54 (br. s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.23 (d, J=7 Hz, 2H), 8.74 (d, J=7 Hz, 2H), 8.80 (br. s, 3H), 11.78 (br. s, 1H)

実施例22: (S)-4-アミノ-6-メチル-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1,1-ジオキサイド 2HCl 5/4 H<sub>2</sub>O



15

原料合成例93で得られた(S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチル-1,1-ジオキシ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド(696 mg)と4規定塩酸ジオキササン溶液(20 ml)を用い実施例10と同様の反応操作を行なうことにより目的の(S)-4-アミノ-6-メチル-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1,1-ジオキサイド 2HCl 5/4 H<sub>2</sub>O 379 mgを無色結晶として得た。

20

融点 >280°C (分解)

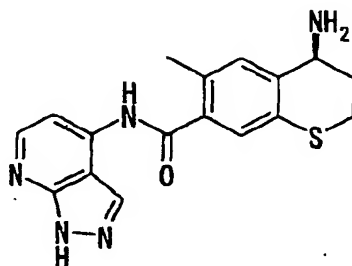
旋光度  $[\alpha]_D^{23} = +3.21$  (c=1.0, H<sub>2</sub>O)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta=2.50$  (s, 3H), 2.60–2.70 (m, 1H), 2.70–2.80 (m, 1H), 3.65–3.75 (m, 1H), 3.88–3.98 (m, 1H), 4.83 (br. s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.22 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 8.77 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 9.13 (br. s, 3H), 12.01 (s, 1H)

実施例23: (S)-4-アミノ-6-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド 2HCl 1H<sub>2</sub>O



10

原料合成例94で得られた(S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチル-N-(1-トリフェニルメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド(700mg)と4規定ジオキサン溶液(20ml)を用い実施例10と同様の反応操作を行なうことにより目的の(S)-4-アミノ-6-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド 2HCl 1H<sub>2</sub>O 308mgを淡黄色結晶として得た。

15

融点 >260°C (分解)

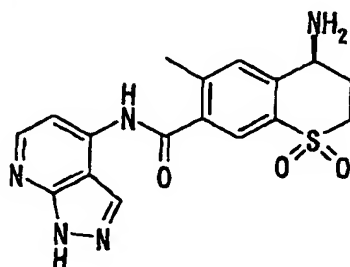
旋光度  $[\alpha]_D^{23} = -54.5$  (c=1.0, H<sub>2</sub>O)

20  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta=2.19$  (br. t,  $J=10\text{Hz}$ , 1H), 2.34 (s, 3H), 2.40–2.50 (m, 1H), 3.10 (br. t,  $J=10\text{Hz}$ , 1H), 3.29 (t,  $J=10\text{Hz}$ , 1H), 4.55 (br. s, 1H), 7.40 (s,

1H), 7.54 (s, 1H), 7.92 (d, J=4Hz, 1H), 8.54 (br. s, 1H), 8.66 (br. s, 1H), 8.78 (br. s, 3H), 11.43 (br. s, 1H)

実施例24: (S)-4-アミノ-6-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1,1-ジオキサイド 2HCl 2H<sub>2</sub>O



原料合成例95で得られた(S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチル-1,1-ジオキシー-N-(1-トリフェニルメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド(610mg)と4規定ジオキサン溶液(20ml)を用い実施例10と同様の反応操作を行なうことにより目的の(S)-4-アミノ-6-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1,1-ジオキサイド 2HCl 2H<sub>2</sub>O 330mgを淡黄色結晶として得た。

融点 >260°C (分解)

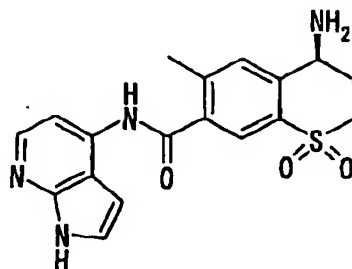
旋光度  $[\alpha]_D^{23} = +3.8$  (c=1.0, H<sub>2</sub>O)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ=2.50 (s, 3H), 2.67 (br. s, 1H), 2.78 (br. s, 1H), 3.60-3.80 (m, 2H), 4.84 (br. s, 1H), 7.85-7.95 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.55 (br. s, 2H), 9.10 (br. s, 3H), 11.58 (br. s, 1H)

実施例25: (S)-4-アミノ-6-メチル-N-(1H-ピロロ[2,3-

b] ピリジン-4-イル) チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド 2HBr 3H<sub>2</sub>O



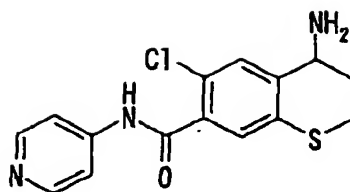
原料合成例 100 で得られた (S)-4- (ベンジルオキシカルボニルアミ  
5 ノ)-6-メチル-1, 1-ジオキシ-N- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリ  
ジン-4-イル) チオクロマン-7-カルボキサミド (400 mg) と 30% 臭  
化水素酸酢酸溶液 (20 ml) を用い実施例 13 と同様の反応操作を行なう  
ことにより目的の (S)-4-アミノ-6-メチル-N- (1H-ピロロ [2,  
3-b] ピリジン-4-イル) チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジ  
10 オキサイド 2HBr 3H<sub>2</sub>O 298 mg を無色結晶として得た。

融点 >240°C (分解)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ=2.50 (s, 3H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.70-2.  
80 (m, 1H), 3.75 (t, J=9 Hz, 1H), 3.84 (t, J=9  
15 Hz, 1H), 4.90 (br. s, 1H), 7.11 (br. s, 1H),  
7.60 (s, 1H), 7.81 (d, J=4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1  
H), 8.20 (br. s, 1H), 8.42 (br. s, 1H), 8.72  
(br. s, 3H), 11.46 (br. s, 1H), 12.54 (br. s,  
1H)

20 実施例 26 : 4-アミノ-6-クロロ-N- (4-ピリジル) チオクロマン-7  
-カルボキサミド 2HCl 1/3H<sub>2</sub>O



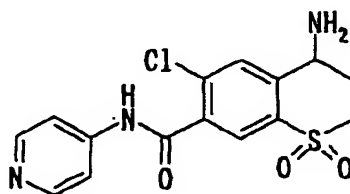
- 原料合成例 106 で得られた 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド (250 mg) と 4 規定塩酸ジオキサン溶液 (15 ml) を用い実施例 10 と同様の反応操作を行なうことにより目的の 4-アミノ-6-クロロ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 2HCl 1/3H<sub>2</sub>O 157 mg を淡黄色結晶として得た。

融点 >270°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

- 10 δ=2.19 (br. t, J=11 Hz, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 3.10-3.15 (m, 1H), 3.30 (br. t, J=11 Hz, 1H), 4.62 (br. s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.19 (d, J=6 Hz, 2H), 8.76 (d, J=6 Hz, 2H), 8.90 (br. s, 3H), 12.07 (s, 1H)

- 15 実施例 27: 4-アミノ-6-クロロ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド 2HCl



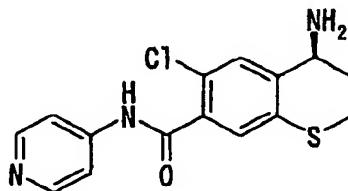
- 原料合成例 108 で得られた 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-1, 1-ジオキシー-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド (180 mg) と 4 規定塩酸ジオキサン溶液 (20 ml) を用い実施例 10 と同様の反応操作を行なうことにより目的の 4-アミノ-6-クロ

ローN-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド 2HCl 1109mgを無色結晶として得た。

融点 >280°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

- 5 δ=2.60-2.70 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 1H), 3.78 (br. t, J=10Hz, 1H), 3.98 (br. t, J=10Hz, 1H), 4.89 (br. s, 1H), 8.16 (d, J=7Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.78 (d, J=7Hz, 2H), 9.20 (br. s, 3H), 12.22 (s, 1H)
- 10 実施例28: (S)-4-アミノ-6-クロロ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 2HCl



- 原料合成例114で得られた(S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド
- 15 (300mg)と4規定塩酸ジオキササン溶液(20ml)を用い実施例10と同様の反応操作を行なうことにより目的の(S)-4-アミノ-6-クロロ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 2HCl 174mgを淡黄色結晶として得た。

融点 >270°C (分解)

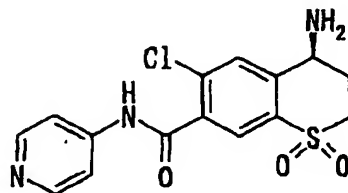
- 20 旋光度  $[\alpha]_D^{23} = -42.3$  (c=0.5, H<sub>2</sub>O)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ=2.20 (br. t, J=11Hz, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 3.10-3.18 (m, 1H), 3.31 (br. t, J=11Hz, 1H), 4.62 (br. s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.85 (s,

1H), 8.20 (d, J=6 Hz, 2H), 8.77 (d, J=6 Hz, 2H), 8.95 (br. s, 3H), 12.10 (s, 1H)

実施例29: (S)-4-アミノ-6-クロロ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1,1-ジオキサイド 2HCl



5

原料合成例116で得られた(S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-1,1-ジオキシ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド(270mg)と4規定塩酸ジオキサン溶液(2.0ml)を用い実施例10と同様の反応操作を行なうことにより目的の(S)-4-アミノ-6-クロロ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1,1-ジオキサイド 2HCl 156mgを無色結晶として得た。

10

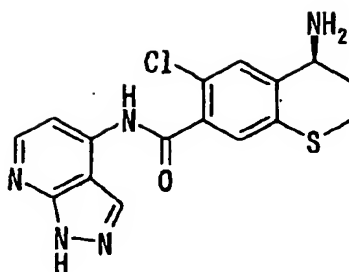
融点 >280°C (分解)

旋光度  $[\alpha]_D^{23} = +11.3$  (c=0.5, H<sub>2</sub>O)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

15  $\delta = 2.60-2.70$  (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 1H), 3.80 (br. t, J=10Hz, 1H), 3.97 (br. t, J=10Hz, 1H), 4.89 (br. s, 1H), 8.15 (d, J=6Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.77 (d, J=6Hz, 2H), 9.17 (br. s, 3H), 12.19 (s, 1H)

20 実施例30: (S)-4-アミノ-6-クロロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド 2HCl



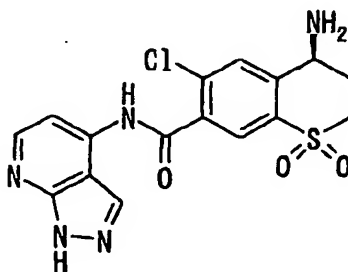
原料合成例 117 で得られた (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-N-(1-トリフェニルメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド (250 mg) と 4 規定ジオキサン溶液 (20 ml) を用い実施例 10 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S)-4-アミノ-6-クロロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド 2HCl 111 mg を黄色無定形固体として得た。

融点 >240°C (分解)

10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  = 2.15–2.25 (m, 1H), 2.40–2.50 (m, 1H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.29 (br. t,  $J$  = 11 Hz, 1H), 4.64 (br. s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 4 Hz, 1H), 8.49 (br. s, 2H), 8.70–8.90 (m, 4H), 11.41 (br. s, 1H)

実施例 31: (S)-4-アミノ-6-クロロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド 2HCl



原料合成例 118 で得られた (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-1,1-ジオキシー-N-(1-トリフェニルメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド (159 mg) と 4 規定ジオキササン溶液 (20 ml) を用い実施例 10 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S)-4-アミノ-6-クロロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1,1-ジオキサイド 2HCl 54.8 mg を黄色無定形固体として得た。

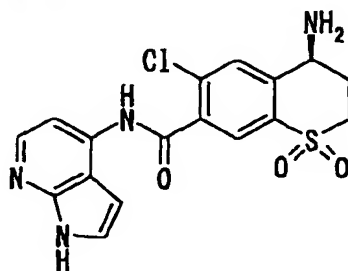
融点 >250°C (分解)

10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  = 2.60–2.90 (m, 2H), 3.78 (br. t,  $J$  = 10 Hz, 1H), 3.99 (br. t,  $J$  = 10 Hz, 1H), 4.91 (br. s, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 5 Hz, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.54 (br. s, 2H), 9.19 (br. s, 4H), 11.72 (br. s, 1H)

15

実施例 32 : (S)-4-アミノ-6-クロロ-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1,1-ジオキサイド 2HBr 3/2H<sub>2</sub>O



20 原料合成例 123 で得られた (S)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-1,1-ジオキシー-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド (130 mg) と 30% 臭化水素酸酢酸溶液 (15 ml) を用い実施例 13 と同様の反応操作を行なう



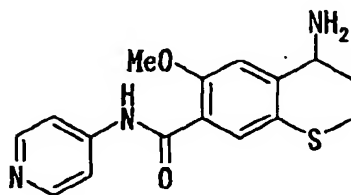
ことにより目的の (S) - 4 - アミノ - 6 - クロロ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド  $\cdot$  1, 1 - ジオキサイド  $2\text{HBr}$   $3/2\text{H}_2\text{O}$   $41\text{mg}$  を無色無定形固体として得た。

融点  $> 240^\circ\text{C}$  (分解)

5  $^1\text{H}$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 2.57 - 2.67$  (m, 1H),  $2.70 - 2.80$  (m, 1H),  $3.75 - 3.90$  (m, 2H),  $4.95$  (br. s, 1H),  $7.03$  (br. s, 1H),  $7.59$  (s, 1H),  $8.07$  (d,  $J = 5\text{Hz}$ , 1H),  $8.08 - 8.20$  (m, 1H),  $8.27$  (d,  $J = 5\text{Hz}$ , 1H),  $8.72$   
 10 (br. s, 3H),  $11.53$  (br. s, 1H),  $12.50$  (br. s, 1H)

実施例 33 : 4 - アミノ - 6 - メトキシ - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド  $2\text{HCl}$   $1\text{H}_2\text{O}$



15 原料合成例 129 で得られた 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 6 - メトキシ - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド (350mg) と 4 規定塩酸ジオキササン溶液 (20ml) を用い実施例 10 と同様の反応操作を行なうことにより目的の 4 - アミノ - 6 - メトキシ - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド  $2\text{HCl}$   $1\text{H}_2\text{O}$   $296\text{mg}$   
 20 を淡黄色結晶として得た。

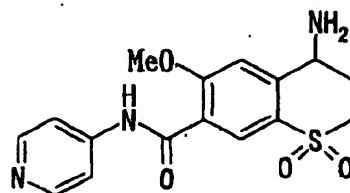
融点  $> 220^\circ\text{C}$  (分解)

$^1\text{H}$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta = 2.20 - 2.30$  (m, 1H),  $2.40 - 2.50$  (m, 1H),  $3.00 - 3.10$  (m, 1H),  $3.15 - 3.25$  (m, 1H),  $3.90$  (s,

3 H), 4. 61 (br. s, 1 H), 7. 39 (s, 1 H), 7. 62 (s, 1 H), 8. 22 (d, J=6 Hz, 2 H), 8. 75 (d, J=6 Hz, 2 H), 8. 94 (br. s, 3 H), 11. 55 (s, 1 H)

実施例 34 : 4-アミノ-6-メトキシ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド 2 HCl 2 H<sub>2</sub>O



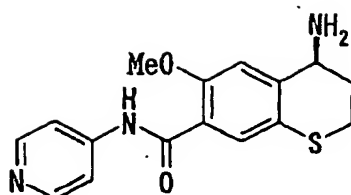
原料合成例 13.1 で得られた 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メトキシ-1, 1-ジオキシ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド (130 mg) と 4 規定塩酸ジオキサン溶液 (10 ml) を用い  
 10 実施例 10 と同様の反応操作を行なうことにより目的の 4-アミノ-6-メトキシ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド 2 HCl 2 H<sub>2</sub>O 76 mg を無色結晶として得た。

融点 >240°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

15 δ=2. 60-2. 70 (m, 1 H), 2. 70-2. 80 (m, 1 H), 3. 70 (br. t, J=11 Hz, 1 H), 3. 85 (br. t, J=11 Hz, 1 H), 4. 00 (s, 3 H), 4. 86 (br. s, 1 H), 7. 85 (br. s, 1 H), 8. 05 (s, 1 H), 8. 18 (d, J=7 Hz, 2 H), 8. 75 (d, J=7 Hz, 2 H), 9. 15 (br. s, 3 H), 11. 66  
 20 (br. s, 1 H)

実施例 35 : (S)-4-アミノ-6-メトキシ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 2 HCl 1 H<sub>2</sub>O



原料合成例 137 で得られた (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルア  
ミノ)-6-メトキシ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミ  
ド (250 mg) と 4 規定塩酸ジオキサン溶液 (20 ml) を用い実施例 10  
5 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S)-4-アミノ-6-メト  
キシ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド  $\cdot 2\text{HCl} \cdot 1$   
 $\text{H}_2\text{O}$  197 mg を淡黄色結晶として得た。

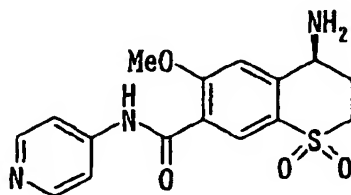
融点  $>220^\circ\text{C}$  (分解)

旋光度  $[\alpha]_D^{23} = -16.5$  ( $c=0.5$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ )

10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta = 2.20-2.30$  (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 3.  
00-3.10 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.89 (s,  
3H), 4.59 (br. s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.64 (b  
r. s, 1H), 8.21 (d,  $J=7\text{ Hz}$ , 2H), 8.74 (d,  $J=7\text{ Hz}$ , 2H),  
15 8.99 (br. s, 3H), 11.58 (br. s, 1H)

実施例 36: (S)-4-アミノ-6-メトキシ-N-(4-ピリジル)チオク  
ロマン-7-カルボキサミド  $\cdot 1, 1$ -ジオキサイド  $\cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$



原料合成例 139 で得られた (S)-4-(tert-ブトキシカルボニルア  
ミノ)-6-メトキシ-1,1-ジオキシー-N-(4-ピリジル)チオクロマン  
20 -7-カルボキサミド (130 mg) と 4 規定塩酸ジオキサン溶液 (10 ml)

を用い実施例 10 と同様の反応操作を行なうことにより目的の (S) - 4 - アミノ - 6 - メトキシ - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド 2 HCl 2 H<sub>2</sub>O 88 mg を無色結晶として得た。

融点 > 240 °C (分解)

5 旋光度  $[\alpha]_D^{23} = +23.3$  (c=0.5, H<sub>2</sub>O)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ = 2.60 - 2.70 (m, 1H), 2.70 - 2.80 (m, 1H); 3.69 (br. t, J=12 Hz, 1H), 3.85 (br. t, J=12 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.85 (br. s, 1H), 7.84 (br. s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.17 (d, J=6 Hz, 2H), 8.74 (d, J=6 Hz, 2H), 9.12 (br. s, 3H), 11.64 (br. s, 1H)

製剤処方例 1 : 錠剤

	本発明化合物	10.0 mg
15	乳糖	50.0 mg
	トウモロコシデンプン	20.0 mg
	結晶セルロース	29.7 mg
	ポリビニルピロリドン K30	5.0 mg
	タルク	5.0 mg
20	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0.3 mg</u>
		120.0 mg

本発明化合物、乳糖、トウモロコシデンプンおよび結晶セルロースを混合し、ポリビニルピロリドン K30 糊液を用いて練合し、20 メッシュの篩を通して造粒した。50 °C で 2 時間乾燥した後、24 メッシュの篩を通し、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、直径 7 mm の杵を用いて、1 錠 120 mg の錠剤を製した。

製剤処方例 2 : 錠剤

本発明化合物	10.0mg
乳糖	70.0mg
トウモロコシデンプン	35.0mg
ポリビニルピロリドンK30	2.0mg
5 タルク	2.7mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3mg
	120.0mg

本発明化合物、乳糖およびトウモロコシデンプンを混合し、ポリビニルピロリドンK30糊液を用いて練合し、20メッシュの篩を通して造粒した。50℃で  
 10 2時間乾燥した後、24メッシュの篩を通し、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、硬カプセル（4号）に充填し、120mgのカプセル剤を製した。

以下、本発明の医薬の薬理作用を実験例により説明する。

15 実験例1：Rhoキナーゼ阻害作用（ウシ胸部大動脈Rhoキナーゼの阻害作用）

Rhoキナーゼはウシ胸部大動脈より以下の通り部分精製した。大動脈をミンチ後、9倍量の50mMトリスヒドロキシメチルアミノメタン（Tris）（pH=7.4）、1mMジチオスレイトール、1mM EGTA、1mM EDTA、100μM p-アミジノフェニルメチルスルホニルフルオリド、5μM  
 20 E-64、5μMロイペプチン、5μMベプスタチンAとともにホモジナイズし、その後、遠心分離（10,000×g、30分間）により上清を得た。次に上清をヒドロキシアパタイトカラムに吸着させた。カラムは、0.2Mリン酸バッファ（pH=6.8）で洗浄した。Rhoキナーゼ標品は0.4Mリン酸バッファ（pH=6.8）を用いて溶出させた。Rhoキナーゼのアッセイは以下の  
 25 通り行なった。

50mM Tris、1mM EDTA、5mM MgCl<sub>2</sub>、50μg/ml ヒストン、10μM GTPγS、100μg/ml Rho、2μM [<sup>32</sup>P]

A T P、上記の方法にて調整した R h o キナーゼ 3  $\mu$  l および被験化合物を含む反応液（全量 5 0 m l）を 3 0 °C、5 分間反応させた。反応は 2 5 % トリクロル酢酸（T C A）溶液 1 m l を添加することにより終了させ、4 °C、3 0 分間静置した。その後、メンブランフィルター（H A W P タイプ、ミリボア社）で濾過し、5 フィルターの放射能を液体シンチレーションカウンターで計測した。被験化合物の阻害作用は被験化合物非添加（C o n t r o l）の放射能との比較により次式により算出した。

$$\text{阻害作用 (\%)} = \frac{\text{コントロール時のcpm} - \text{被検化合物存在下のcpm}}{\text{コントロール時のcpm}} \times 100$$

実験例 2 : R h o キナーゼ阻害作用（ヒト R h o キナーゼの阻害作用）

10 ヒト R h o キナーゼは以下の通り調製した。I s h i z a k i ら (T. I s h i z a k i e t a l. E M B O J. 15, 1885-1893, 1996) により報告されたヒト R O C K - 1 c D N A 配列を基に作製した以下のプライマーを用い、H u m a n P l a c e n t a c D N A (C l o n t e c h 社, L o t. 7 0 3 0 0 8 6) を鋳型として P C R 反応増幅反応を行った。

15

プライマー No. 1 :

CC GAGCTCC ATG TCG ACT GGG GAC AGT TTT GAG (配列表配列番号 1)

*Sac* I

プライマー No. 2 :

20 TAGCGGCCGC ACT AGT TTT TCC AGA TGT ATT TTT G (配列表配列番号 2)

*Not* I

増幅した DNA 断片を *Sac* I および *Not* I で消化後、市販の昆虫細胞発現用ベクター、p B A C - 1 (N o v a g e n n 社) の *Sac* I / *Not* I 部位に挿入してヒト R O C K - 1 全長蛋白発現ベクターを作製した。さらに R O C K - 1 蛋白のキナーゼドメイン部分 (1 ~ 4 7 7 アミノ酸) のみを発現させ

25

るベクターを作製するため、全長蛋白発現ベクターを *Xba* I/*Xho* I で切断してヒト ROCK-1 cDNA の C 末端領域を除去し、その間に図 1 の枠部分を有する DNA リンカーを挿入し処理することにより、C 末端に図 1 の His-Tag 配列を付加したヒト ROCK-1 キナーゼドメイン部分 (1~47  
5 7 アミノ酸) を発現させるベクターを作製した。

上記で作製したキナーゼドメイン発現ベクターを用いて、BacVector-1000 Transfection Kits (Novagen 社) により、キナーゼドメイン発現用組換えバキュロウイルスを作製した。タンパクの発現は Sf9 細胞に対し組換えウイルスを MOI=10 となるよう感染させた後、市販  
10 の培地 (Sf-900 II SFM+5% FBS+ペニシリן-ストレプトマイシン、GIBCO BRL) で、28℃、3 日間培養した。

培養終了後、遠心分離により細胞を回収し、溶菌バッファー (20 mM Tris-Cl, pH=8.0、0.5 mM DTT、0.1% Triton X-100、300 mM NaCl、2 mM イミダゾール、0.5 mM EDTA、  
15 1 mM ベンズアミジン、1 µg/ml ロイペプチン、1 µg/ml ヘプスタチン A、1 µg/ml アプロチニン、0.1 mM PMSF) にてホモジナイズ後、遠心分離し上清を得た。上清からの発現タンパクの精製は、発現タンパクの C 末端側に付加した His-Tag 配列を利用して、Ni-キレートアフィニティカラム (Qiagen 社) を用いて行った。

20 ヒト Rhokinase アッセイは以下の通り行った。反応容器としてプラスチックシンチレーターをコーティングした 96 穴マイクロプレート (商品名: フラッシュプレート、NEN 社) を用いた。基質として用いるヒストンを固相化するためヒストンを含むリン酸緩衝塩類溶液 100 µl (ヒストンの最終濃度 2.5 µg/ml) を添加し、室温で 1 時間放置した。プレート内の溶液を廃棄後、300  
25 µl の 0.01% ウシ血清アルブミンを含むリン酸緩衝塩類溶液を添加し、廃棄した。これを 3 回繰り返した。

20 mM (N-モルホリノ) プロパンスルホン酸-NaOH (pH 7.2)、

- 0.1 mg/ml ウシ血清アルブミン、5 mM ジチオスレイトール、10 mM  $\beta$ -グリセロリン酸、50  $\mu$ M バナジン酸ナトリウム、10 mM 塩化マグネシウム、1  $\mu$ M [ $^{32}$ P] ATP、上記の方法で調製した Rho キナーゼおよび被験化合物を含む反応液（全量 100  $\mu$ l）を、室温で 20 分間反応させた。0.7 % リン酸溶液 100  $\mu$ l を添加することで反応を停止後、プレート洗浄操作を 3 回行った。この後、液体シンチレーションカウンターを用い基質に取り込まれた放射活性を測定した。被験化合物の阻害作用（酵素阻害率）は被験化合物を未添加の場合の阻害率を 0 %、酵素未添加の場合の阻害率を 100 % として次式により算出した。また、得られた酵素阻害率の 50 % 阻害率を挟む 4 ないし 5 点を用い、非線形回帰により IC<sub>50</sub> 値を求めた。

（計算式 1）

酵素阻害率（%） = { 1 - (化合物測定値 - 酵素未添加測定値) / (酵素阻害剤未添加測定値 - 酵素未添加測定値) } × 100

15

表 1

化合物	Rho-kinase 阻害活性 (ROCK-1) IC <sub>50</sub> (nM)
実施例 10	13

#### 産業上の利用可能性

- 上記薬理試験の結果、一般式 (I) の化合物は優れた Rho キナーゼ阻害作用を有することが判明した。このことから本発明における一般式 (I) の化合物、その異性体またはその医薬上許容しうる塩は、抗癌薬、癌転移抑制薬、血管新生抑制薬、抗高血圧薬、抗肺高血圧薬、抗狭心症薬、脳血管攣縮抑制薬、抗喘息薬、末梢循環改善薬、早産防止薬、抗動脈硬化薬、血管狭窄抑制薬、抗炎症薬、鎮痛薬、免疫抑制薬、自己免疫異常抑制薬、抗 AIDS 薬、受精および受精卵の着床防止薬、骨形成促進薬、骨吸収阻害薬、網膜症治療薬、緑内障治療薬、神経軸索再生薬、脳機能改善薬、細胞の消化管感染防止薬、各種臓器の線維化抑制薬、勃



起不全治療薬および虚血再灌流障害予防・治療薬などの治療薬として有用である。

本出願は、日本で出願された特願2000-074764号を基礎としており、その内容は本明細書中に全て包含されるものである。

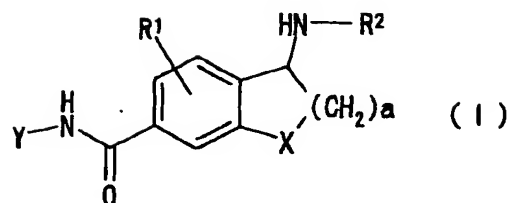
5

#### 配列表フリーテキスト

- 配列表配列番号1 : PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴヌクレオチド
- 10 配列表配列番号2 : PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴヌクレオチド
- 配列表配列番号3 : C末端にHis-Tag配列を付加したヒトROCK-1 キナーゼドメイン発現ベクターの一部のDNA配列
- 15 配列表配列番号4 : 配列表配列番号3のDNA配列の相補鎖
- 配列表配列番号5 : C末端にHis-Tag配列を付加したヒトROCK-1 キナーゼドメインの一部のアミノ酸配列

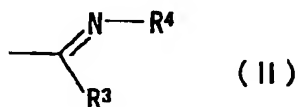
## 請求の範囲

## 1. 一般式



〔式中、 $\text{R}^1$ は水素、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルカルバモイル、アルキルスルホン、ニトロ、置換基を有していてもよいアミノ、シアノまたはフェニルを示す。

$\text{R}^2$ は水素、アルキル、シクロアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示すか、あるいは式 (II) により示される基を示す。



10

(式 (II) 中、 $\text{R}^3$ は、水素、アルキルまたは置換基を有してもよいアミノを示し、 $\text{R}^4$ は水素、アルキル、アラルキル、フェニル、ニトロまたはシアノを示す。

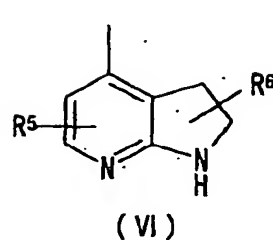
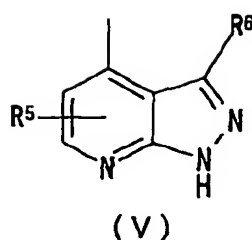
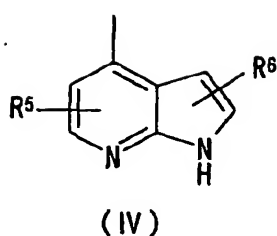
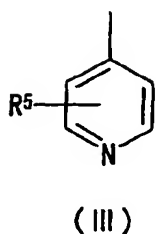
または、 $\text{R}^3$ と $\text{R}^4$ は結合してさらに環中に酸素原子、硫黄原子または置換基を有してもよい窒素原子を含有してもよい複素環を形成する基を示す。)

15

$a$ は1から4の整数を示す。

$\text{X}$ は $\text{CH}_2$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}_2$ または $\text{NR}^7$  (式中、 $\text{R}^7$ は水素、アルキル、アラルキル、ハロアルキル、アシルを示す。)を示す。

$\text{Y}$ は式 (III)、式 (IV)、式 (V)、式 (VI) により表される基を示す。



(式 (III)、(IV)、(V)、(VI) 中、 $R^5$ 、 $R^6$  は同一または異な  
て、水素、アルキル、シクロアルキル、フェニル、ハロゲン、ヒドロキシル、ア  
ルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、置換基を有していてもよいアミノまた  
5 はシアノを示す。)]

により表されるアミド化合物、その異性体またはその医薬上許容しうる塩。

2. 一般式 (I) 中、

$R^1$  が水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、ニトロ、置換基  
を有していてもよいアミノまたはシアノを示し、

10  $R^2$  が水素を示し、

$a$  が 1 から 3 の整数を示し、

$X$  が  $CH_2$ 、 $O$ 、 $S$  または  $SO_2$  を示し、

$Y$  が式 (III)、式 (IV)、式 (V) により表される基を示し、

式 (III)、(IV)、(V) 中の  $R^5$ 、 $R^6$  が同一または異なっていて、水素、ア  
15 ルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、ニトロ、置換基を有していても  
よいアミノまたはシアノを示す請求項 1 記載のアミド化合物、その異性体または  
その医薬上許容しうる塩。

3. (S)-4-アミノ-N-(4-ピリジル) チオクロマン-7-カルボキサ  
ミド、

20 (S)-4-アミノ-N-(4-ピリジル) チオクロマン-7-カルボキサミド  
1, 1-ジオキサイド、

(S)-4-アミノ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イ  
ル) チオクロマン-7-カルボキサミド、

(S) - 4 - アミノ - N - (1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド、

(S) - 4 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド、

- 5 (S) - 4 - アミノ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

から選択される請求項 2 記載のアミド化合物、その異性体またはその医薬上許容しうる塩。

4. (S) - 4 - アミノ - 6 - メチル - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド、

(S) - 4 - アミノ - 6 - メチル - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド、

(S) - 4 - アミノ - 6 - クロロ - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド、

- 15 (S) - 4 - アミノ - 6 - クロロ - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド、

(S) - 4 - アミノ - 8 - メチル - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド、

- 20 (S) - 4 - アミノ - 8 - メチル - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド、

(S) - 4 - アミノ - 6 - メチル - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド、

(S) - 4 - アミノ - 6 - クロロ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

- 25 から選択される請求項 2 記載のアミド化合物、その異性体またはその医薬上許容しうる塩。

5. 請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載のアミド化合物、その異性体またはその医薬

上許容しうる塩からなる医薬。

6. 請求項 1～4 のいずれかに記載のアミド化合物、その異性体またはその医薬上許容しうる塩と、医薬上許容しうる担体からなる医薬組成物。

7. 医薬が抗癌薬、癌転移抑制薬、血管新生抑制薬、抗高血圧薬、抗肺高血圧薬、  
5 抗狭心症薬、脳血管學縮抑制薬、抗喘息薬、末梢循環改善薬、早産防止薬、抗動脈硬化薬、血管狭窄抑制薬、抗炎症薬、鎮痛薬、免疫抑制薬、自己免疫異常抑制薬、抗 A I D S 薬、受精および受精卵の着床防止薬、骨形成促進薬、骨吸収阻害薬、網膜症治療薬、緑内障治療薬、神経軸索再生薬、脳機能改善薬、細胞の消化管感染防止薬、各種臓器の線維化抑制薬、勃起不全治療薬および虚血再灌流障害  
10 予防・治療薬から選択される少なくとも一種である請求項 5 記載の医薬。
8. 請求項 1～4 のいずれかに記載のアミド化合物、その異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる R h o キナーゼ阻害剤。
9. 請求項 1～4 のいずれかに記載のアミド化合物、その異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる R h o キナーゼが関与する疾患の治療薬。
- 15 10. 請求項 1～4 のいずれかに記載のアミド化合物、その異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる試薬。
11. 請求項 1～4 のいずれかに記載のアミド化合物、その異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる診断薬。

477														<u>Artificial Amino Acids</u>										(配列表配列番号 5)									
N	Q	R	R	N	L	A	L	E	H	H	H	H	H	*																			
AAT	CAA	AGA	AGA	AAT	CTA	GCA	CTC	GAG	CAC	CAC	CAC	CAC	CAC	TAA	CCT	AGG	TAG	CTG	(配列表配列番号 3)														
TTA	GTT	TCT	TCT	TTA	GAT	CGT	GAG	CTC	GTG	GTG	GTG	GTG	GTG	ATT	GGA	TCC	ATC	GAC	(配列表配列番号 4)														

Xho I

Xho I

## SEQUENCE LISTING

<110> Welfide Corporation

<120> Amide compounds and use thereof

<130> 09393

<150> JP P2000-074764

<151> 2000-03-16

<160> 5

<210> 1

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 1

ccgagctcca tgtcgactgg ggacagtttt gag

33

<210> 2

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 2

tagcggccgc actagttttt ccagatgtat ttttg

35

<210> 3

<211> 60  
 <212> DNA  
 <213> Unknown

<220>

<223> DNA sequence of part of expression vector of human ROCK-1 kinase domain having His-Tag sequence added to C-terminal.

<400> 3  
 aat caa aga aga aat cta gca ctc gag cac cac cac cac cac taacctaggt 55  
 Asn Gln Arg Arg Asn Leu Ala Leu Glu His His His His His His  
 1 5 10 15  
 agctg 60

<210> 4  
 <211> 60  
 <212> DNA  
 <213> unknown

<220>

<223> Complementary strand to DNA sequence of Sequence listing SEQ ID No:3

<400> 4  
 tta gtt tct tct tta gat cgt gag ctc gtg gtg gtg gtg gtg attggatcca 55  
 tcgac 60

<210> 5  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> unknown

<220>

<223> Amino acid sequence of part of human ROCK-1 kinase domain having His-Tag sequence added to C-terminal.

<400> 5  
 Asn Gln Arg Arg Asn Leu Ala Leu Glu His His His His His His  
 1 5 10 15



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02132

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 Int.Cl<sup>7</sup> C07D213/75, 409/12, 471/04, 405/12, 401/12, A61K31/4436, 4409, 31/55, 31/437, 4709, A61P35/00, 04, 9/00, 08, 12, 10, 11/06, 15/06, 10, 29/00, 37/06, 18, 15/18, 19/0, 10, 27/02, 06, 25/00, 31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D213/00-75, 409/00-12, 471/00-04, 405/00-12, 401/00-12, A61K31/00-4709

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
 REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 2000-63274, A (Yoshitomi Pharmaceutical Ind. Ltd.), 29 February, 2000 (29.02.00), Full text (Family: none)	1-9
A	JP, 11-130751, A (Yoshitomi Pharmaceutical Ind. Ltd.), 18 May, 1999 (18.05.99), Full text (Family: none)	1-9
A	WO, 98/06433, A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Ind. Ltd.), 19 February, 1998 (19.02.98), Full text (Family: none)	1-9
A	NAGUMO, H.; SASAKI, Y.; ONO, Y.; OKAMOTO, H.; SETO, M.; TAKUWA, Y. Rho kinase inhibitor HA-1077 prevents Rho-mediated myosin phosphatase inhibition in smooth muscle cells. Am. J. Physiol. Cell. Physiol., 2000 Jan, Vol.278, No.1, C57-65	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"B" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
 17 May, 2001 (17.05.01)

Date of mailing of the international search report  
 05 June, 2001 (05.06.01)

Name and mailing address of the ISA/  
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02132

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 10,11  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Use of the inventions as set forth in the above claims cannot be sufficiently specified merely on the basis of the expressions "diagnostics" and "reagents".

3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 7 C07D213/75, 409/12, 471/04, 405/12, 401/12, A61K31/4436, 4409, 31/55, 31/437, 4709, A61P35/00, 04, 9/00, 08, 12, 10, 11/06, 15/06, 10, 29/00, 37/06, 18, 15/18, 19/0, 10, 27/02, 06, 25/00, 31/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 7 C07D213/00-75, 409/00-12, 471/00-04, 405/00-12, 401/00-12, A61K31/00-4709

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 2000-63274, A (吉富製薬株式会社) 29. 2月. 2000 (29. 02. 00) 全文献を参照。 (ファミリーなし)	1-9
A	JP, 11-130751, A (吉富製薬株式会社) 18. 5月. 1999 (18. 05. 99) 全文献を参照。 (ファミリーなし)	1-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 05. 01

国際調査報告の発送日

05.06.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

齋藤 恵



4P 9164

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 98/06433, A1 (吉富製薬株式会社) 19. 2月. 1998 (19. 02. 98) 全文献を参照。 (ファミリーなし)	1-9
A	NAGUMO, H. ; SASAKI, Y. ; ONO, Y. ; OKAMOTO, H. ; SETO, M. ; TAKUWA, Y. Rho kinase inhibitor HA-1077 prevents Rho-mediated myosin ph osphatase inhibition in smooth muscle cells. Am. J. Physiol. Cell. Physiol., 2000 Jan, Vol. 278, No. 1, C57-65	1-9

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☒ 請求の範囲 10, 11 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
「診断剤」、「試薬」という記載では、用途発明である上記請求の範囲に記載された発明の用途が十分に特定されていない。
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**